Postverlagsort Berlin

41B
598

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING HEIDELBERG

H. K. MÜLLER BONN

E. SCHRECK ERLANGEN

163. BAND, 4. HEFT

MIT 43 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 26. JUNI 1961)

BOSTON
AUG 8 1961
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1961

Albrecht v. Graefes
Arch. Ophthal.

Preis DM 22.80

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

vereinigt (seit 1938) mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie", vereinigt (seit 1938) mit *„Archiv für Augenheilkunde"*, erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Springer-Verlag
Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 2 79 01, Fernschreibnummer 04-61 723
Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 83 03 01, Fernschreibnummer 01-83 319

J. F. Bergmann
München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 44 05 35

---

163. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 4. Heft

Seite

Paulus, W., O. Hockwin und O. Kleifeld, Enzymatische Bestimmung der „wahren Glucose" in Augenlinsen. Die Beeinflußbarkeit der Glucosekonzentration in Kälber- und Rinderlinsen 309

Paulus, W., und O. Hockwin, Die Altersabhängigkeit der Aldolase- und Malatdehydrogenaseaktivität in Meerschweinchenlinsen. Der Einfluß von Röntgenstrahlen auf die Aktivität der beiden Enzyme. Mit 3 Textabbildungen 314

Paulus, W., Untersuchungen über den Gehalt von α-Ketoglutarsäure in Rinde und Kern verschieden alter Rinderlinsen 320

Paulus, W., O. Hockwin und O. Kleifeld, Der Gehalt der Rinder- und Kaninchenlinse an Brenztraubensäure und Milchsäure in Abhängigkeit vom Glucoseangebot in der Nährlösung und von einer Schädigung durch Röntgenstrahlen. Mit 1 Textabbildung 324

Papst, W., und K. Echte, Die Bedeutung des Blutgehaltes der Netz- und Aderhaut für die Lähmungszeit des Elektroretinogramms beim Kaninchen. Mit 5 Textabbildungen 328

Laue, H., Die Latenzzeit (retino-occipital) beim Menschen bei Reizung mit energiegleichem verschiedenfarbigem Licht. Mit 7 Textabbildungen. . . 337

Adams, A. E., Neurophysiologische Grundlagen der optokinetischen Reaktion. Mit 4 Textabbildungen 348

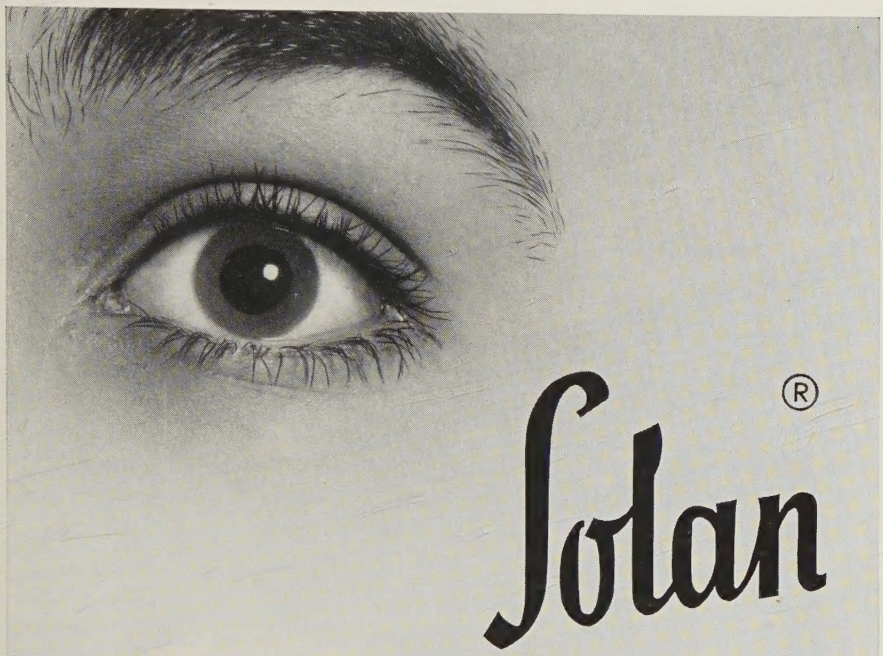
Vancea, P., G. Barbu, P. P. Vancea und P. Cernea, Das Auge und die Kranio-faciale Dysostosis. Mit 12 Textabbildungen 358

Busse Grawitz, P., Der Entzündungsfaktor („Abbaufaktor") ist über 2400mal kleiner als Leukocyten! Mit 2 Textabbildungen 376

Boros, B., und I. Takáts, Pharmakologische Wechselwirkungen am isolierten Irismuskelpräparat. Mit 4 Textabbildungen 382

Blatz, G., Die Beziehungen zwischen Tränensekretion und chronischem Rheumatismus. Mit 5 Textabbildungen 389

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.



Solan®

AUGENTONICUM

Bei funktionellen Sehstörungen muskulärer oder nervöser Genese:
Vorzeitiger Ermüdung der Augen, Lichtscheu, Verschwimmen der in ausgeruhtem Zustand klaren Bilder, Augen- und Kopfschmerz, Brennen der Augen, Fremdkörpergefühl

Zur medikamentösen Beeinflussung der Entwicklung des grauen Altersstars

Solan Augentonicum
Guttiole zu 10 ccm

DM 1.80
(Apothekenverkauf o.U.-St.)

Literatur und Muster auf Anforderung

DR. WINZER Chemisch-pharmazeutische Fabrik KONSTANZ

Optik des menschlichen Auges

Theorie und Praxis der Refraktionsbestimmung

Von Dr. Robert Siebeck,

Privatdozent der Augenheilkunde und Oberarzt der Augenklinik der Universität Erlangen

Mit 157 Abbildungen. VIII, 269 Seiten Gr.-8°. 1960. Ganzleinen DM 46,80

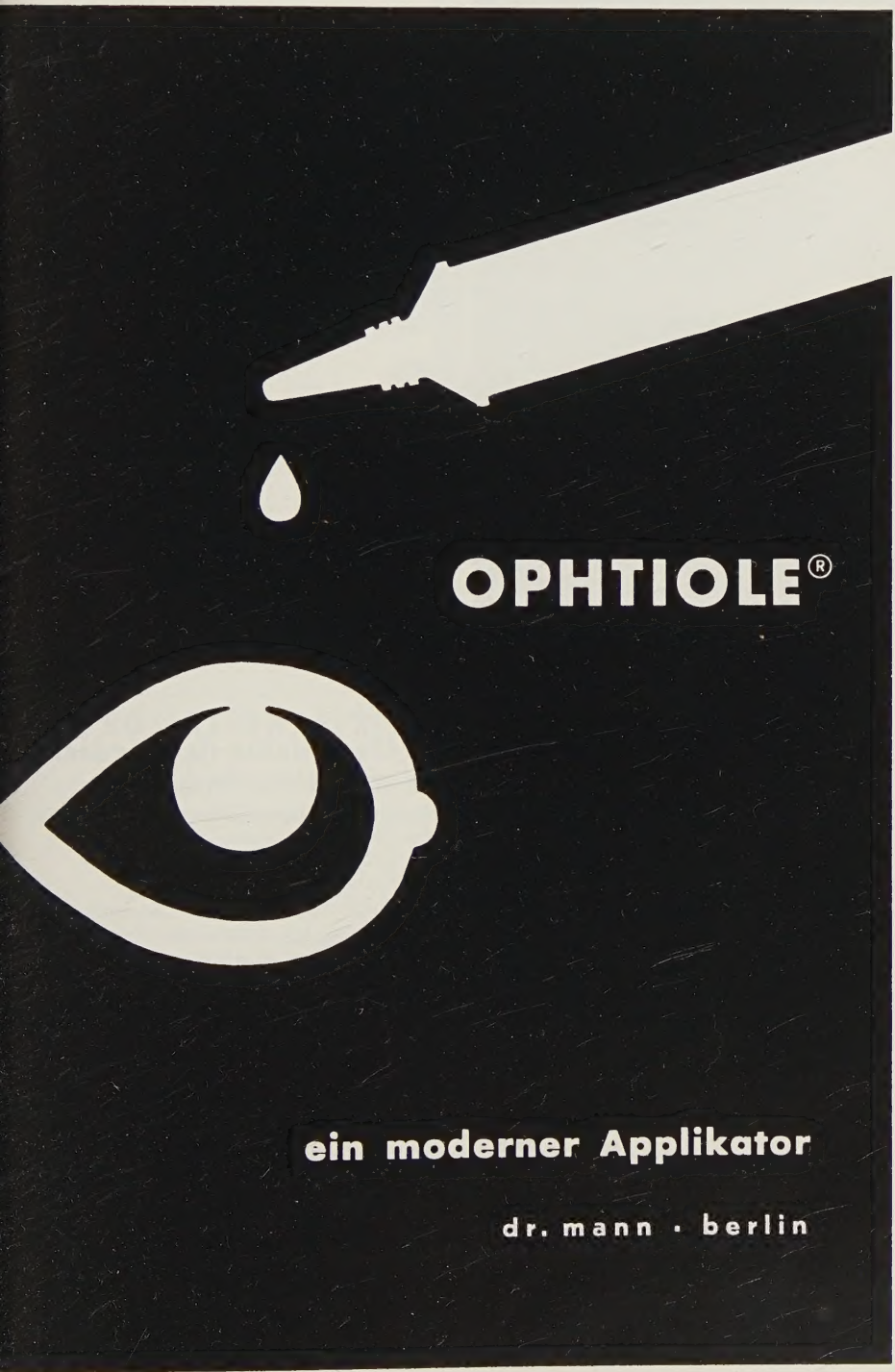
INHALTSÜBERSICHT

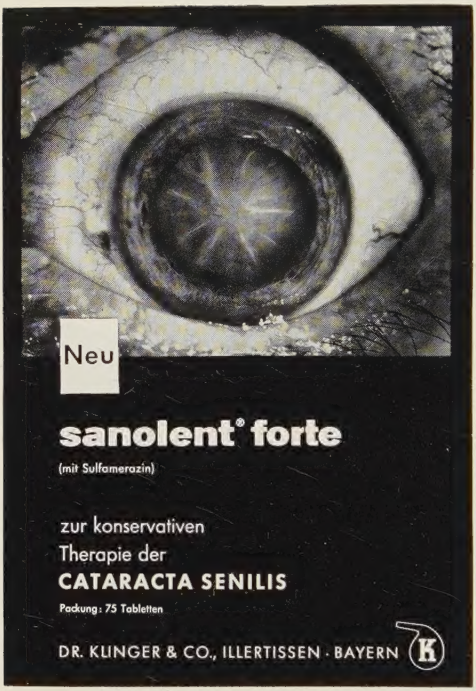
Einleitung · Die geradlinige Ausbreitung des Lichtes und der Strahlenraum · Die Wellentheorie des Lichtes. Das Huygenssche Prinzip · Die Verformung von Strahlenbündeln und Strahlenräumen durch Lichtbrechung und Spiegelung · Der anatomische Aufbau des Auges und seine optische Blende · Brillenoptik · Die qualitativen optischen Untersuchungen des Auges · Die quantitativen optischen Untersuchungsmethoden · Die Methoden der objektiven Refraktionsbestimmung · Pathologische Physiologie und Klinik der Refraktionsanomalien · Namen- und Sachverzeichnis.

AUS DEN BESPRECHUNGEN

„Der Verfasser, selbst Augenarzt und Privatdozent der Augenheilkunde, hat das Buch für die Augenärzte geschrieben. In seinem Vorwort sagt er: ‚. . . gewann ich die Überzeugung, daß es möglich sein müsse, auf einer breiteren Basis als der Optik des Gaußschen Raumes zu einem tieferen Verständnis der Optik des menschlichen Auges zu gelangen, und daß insbesondere eine umfassende Kenntnis der physikalischen Optik auch dazu beitragen müsse, die Kluft zwischen physikalischer und physiologischer Optik zu überbrücken.' Und weiter: ‚In mehreren Fortbildungskursen mit ausgiebigen Aussprachen vor selbständigen und in Ausbildung befindlichen Augenärzten habe ich die vorliegende Form der Darstellung entwickeln können und wurde gleichzeitig zur Abfassung dieses Buches ermutigt' . . ." *Süddeutsche Optikerzeitung*

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG


OPHTIOLE®
ein moderner Applikator
dr. mann · berlin



Sichtbares und unsichtbares Licht

Von Dr. Eduard Rüchardt,
o. Professor für Physik an der Universität München

(Verständliche Wissenschaft. Naturwissenschaftliche Abteilung. Herausgegeben von Prof. Dr. K. von Frisch München. Band 35)

Zweite, verbesserte Auflage
Mit 137 Abbildungen. VIII, 168 Seiten Kl.-8°
Ganzleinen DM 7,80

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

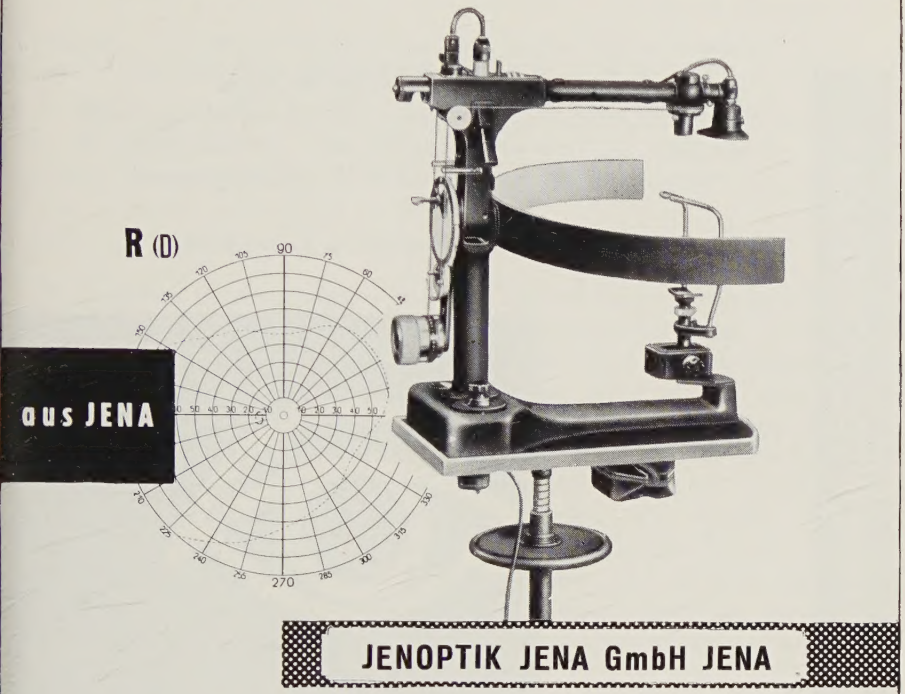
Kurze Übersichtstabelle zur Geschichte der Medizin

Von Ludwig Aschoff †, Freiburg i. Br., und Paul Diepgen, Mainz
Siebente, neubearbeitete Auflage von Paul Diepgen, Mainz, und Heinz Goerke, Berlin
VI, 85 Seiten Gr.-8°. 1960. Steif geheftet DM 10,50; Ganzleinen DM 13,50

AUS DEN BESPRECHUNGEN

„Nach mehrjähriger Pause erscheinen die bekannten Tabellen in einer Neuauflage, in der die Darstellung medizingeschichtlicher Entwicklung bis in die neuere Zeit — etwa bis 1950 — fortgeführt wird. Bei der Vielzahl neuer medizinischer Errungenschaften namentlich des letzten halben Jahrhunderts ist die kurze tabellarische Zusammenfassung, welche eine wertmäßige Abschätzung und Auswahl verlangt, sicherlich keine leichte Aufgabe gewesen, doch muß den Verfassern bescheinigt werden, daß sie sie vorbildlich gelöst haben. Das Leitmotiv der Tabelle bleibt nach den Worten der Verfasser „das Bestreben, eine Übersicht über den Wandel der Grundlagen des ärztlichen Denkens zu geben und an den wichtigsten Tatsachen der Geschichte zu illustrieren". Die Einbeziehung der Medizin in die allgemeingeschichtliche Entwicklung bildet den besonderen Reiz des Buches, das dadurch nichts weniger als eine tote Aufzählung von Jahreszahlen und Ereignissen darstellt und jedem Arzt, der an der geschichtlichen Entwicklung seines Faches interessiert ist und sich ohne großen Zeitaufwand darüber orientieren will, eine willkommene Hilfe sein wird." *Niedersächsisches Ärzteblatt*

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG



JENOPTIK JENA GmbH JENA

PROJEKTIONSPERIMETER

Technisch verbesserte Neukonstruktion mit Zusatz-**Bogenbeleuchtung**

zur Untersuchung des Licht- und Farbensinns im peripheren Sehen

bei Hell- und Dunkeladaptation mittels Projektion der Prüfmarken

in verschiedener Größe, Farbe und Helligkeit. Sowohl Kreisbogen-

als auch Hohlkugelperimetrie (Campimetrie) ausführbar

Jetzt auf neuem, verstärktem Instrumententisch mit Öldruckhochstellung durch Fußhebel

Vertrieb für die Bundesrepublik

WERNER JÄHNERT GÖTTINGEN

Weender Landstraße 6 - Hochhaus

Generalvertretung der optischen Werke JENA

Anfragen unter 60/E „Proj" erbeten

CHLORAMPHENICOL «BOEHRINGER»

Bei allen Infektionen des Auges

PARAXIN®-

AUGENSALBE

boehringer

Bei schweren Fällen
zusammen mit
Kapseln, Dragées oder Trockensaft
die optimale Therapie

C. F. Boehringer & Soehne GmbH · Mannheim

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 309—313 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik und dem Institut für experimentelle Ophthalmologie, Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Enzymatische Bestimmung der „wahren Glucose" in Augenlinsen. Die Beeinflußbarkeit der Glucosekonzentration in Kälber- und Rinderlinsen*

Von

W. Paulus, O. Hockwin und O. Kleifeld

In früheren Untersuchungen über den Einfluß hoher Zuckerkonzentrationen in der Nährlösung auf den Stoffwechsel der Linse hatten Kleifeld u. Mitarb. festgestellt, daß die Linse bei erhöhtem Glucosegehalt der Nährlösung mehr Glucose aufnimmt, mehr Glucose abbaut und sehr bald Stoffwechselstörungen erleidet. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen interessierte uns der Gehalt an „wahrer Glucose" in der normalen Linse und in Linsen, die in Nährlösungen mit verschiedenen Glucosekonzentrationen kultiviert wurden. Bei unseren bisherigen Zuckerbestimmungen verwandten wir Methoden, die auf der reduzierenden Eigenschaft der Zucker basieren und deshalb nicht spezifisch für Glucose sind; zudem werden mit diesen Methoden sowohl die phosphorylierten Zucker als zum Teil auch andere reduzierende Substanzen erfaßt.

Verfolgt man die Anhäufung reduzierender Substanzen in der Linse in Abhängigkeit von der Kultivierungsdauer in glucosehaltigen Nährlösungen, so beobachtet man ein Ansteigen dieser Substanzen in der Linse mit fortschreitender Kultivierungsdauer. Linsen, die in einer Nährlösung nach Kinsey mit einem Glucosegehalt von 300 mg-% bis zu 2 Std kultiviert wurden, wiesen beim Vergleich mit solchen, die sich in einer 120 mg-% glucosehaltigen Nährlösung befanden zu allen Analysenzeitpunkten einen im Durchschnitt um 28% höheren Gehalt an Zucker, bzw. an reduzierenden Substanzen auf. Eine analog ansteigende Kurve erhielt auch Giles, der Linsen in einem Nährmedium mit 90 bzw. 200 mg-% ^{14}C gleichförmig markierter Glucose aufbewahrte und das Ansteigen der Radioaktivität mit der Kultivierungsdauer in der Linse ermittelte. Zur Bestimmung des „wahren Glucose"-Gehaltes haben wir uns nun der enzymatischen Methode von Hugget und Nixon bedient, die wir für unsere Zwecke etwas modifizierten. Die Methode beruht auf der durch Glucoseoxydase katalysierten Oxydation von β-D-Glucose zu Gluconsäure; das dabei entstehende Wasserstoffperoxyd oxydiert unter enzymatischer Katalyse durch Peroxydase den

* Herrn Privat-Dozent Dr. H. D. Bergeder vom Institut für Biophysik der Universität Bonn danken wir für die Durchführung der Röntgenbestrahlungen.

Wasserstoffdonator o-Dianisidin zu einem rotbraunen Farbstoff. Der entstandene Farbstoff, dessen Konzentration also ein Maß für die umgesetzte Glucose-Menge darstellt, wird bei 436 mμ colorimetriert. Die Messung wird zur Berechnung des Glucose-Gehaltes stets auf die Extinktion einer Glucose-Standard-Lösung bezogen.

Dieser Test erweist sich als spezifisch auf D-Glucose. Nur Mannose soll ebenfalls eine positive, aber erheblich schwächere Reaktion als Glucose geben. Unter den von uns eingehaltenen Versuchsbedingungen wurden auch phosphorylierte Zucker, wie z. B. Glucose-6-Phosphat und Glucose-1-Phosphat nicht erfaßt, da sie bei der Extraktherstellung nicht gespalten wurden.

Der Gehalt an „wahrer Glucose" wurde in Kälber- und Rinderlinsen 2—3 Std post mortem bestimmt, ferner in Linsen, die in Nährlösungen mit verschiedenen Glucosekonzentrationen über unterschiedliche Kultivierungszeiten aufbewahrt wurden. Zur Beeinflussung der Phosphorylierung der Glucose wurden in einem anderen Versuch Kälberlinsen in einer phosphatfreien Nährlösung, die 120 mg-% Glucose enthielt kultiviert und dann auf ihren Gehalt an „wahrer Glucose" getestet. Weiterhin untersuchten wir den Einfluß einer Röntgenbestrahlung von insgesamt 100 kr auf den „wahren Glucosegehalt" in Kälber- und Rinderlinsen.

Die dazu benötigten Extrakte wurden mittels Homogenisieren und Enteiweißen der Linsen mit kalter 2%iger $HClO_4$ hergestellt; abgepuffert auf p_H 7,6 am Beckman-p_H-Meßgerät wurden sie in den Test eingesetzt.

Methodik

Die Kälber- und Rinderlinsen wurden nach 2—3stündiger Aufbewahrung bei 2—4° C den Augen entnommen, nach sorgfältiger Säuberung ohne Beschädigung der Linsenkapsel gewogen und dann entweder sofort in 2%iger kalter $HClO_4$ homogenisiert, oder aber nach einem von Kinsey angegebenen Verfahren bei 37° C bis zu 2 Std kultiviert. Es wurden Nährlösungen mit folgendem Glucosegehalt verwendet: 1. 120 mg-% Glucose; 2. 300 mg-% Glucose; 3. 600 mg-% Glucose; 4. 120 mg-% Glucose, kein Phosphat; 5. keine Glucose, kein Phosphat. Die osmotische Konstanz der Nährlösungen wurde durch Variation des NaCl-Gehaltes gewahrt.

Die mit 100 kr (145 KV, 19 mA, 11,7 cm FA, 1850 r/min) bestrahlten Linsen wurden in Nährlösung 1 kultiviert. Nach dem Kultivieren wurden die Linsen in eiskalter physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, dann in einer Mischung von CO_2 und Aceton eingefroren und in kalter 2%iger $HClO_4$ homogenisiert. Das Volumen der verwendeten $HClO_4$ wurde so bemessen, daß man eine Homogenatdichte von etwa 0,3 g frischem Gewebe pro ml erhielt. Mit 1,0 m K_3PO_4-Lösung wurden die Extrakte nach Zentrifugieren des ausgefallenen Eiweißes (30 min bei 0° C, g×15000) auf p_H 7,6 gebracht (p_H-Einstellung am Beckman-p_H-Meßgerät) und nach 15minutiger Aufbewahrung bei 0° C zur Abtrennung des $KClO_4$ erneut zentrifugiert (10 min, 0° C, g×15000).

Zur Bestimmung der „wahren Glucose" in diesen Extrakten wurde die Vorschrift von Boehringer und Söhne (TC-M-I, Art.-Nr. 15982) übernommen. Jede Meßprobe (5 ml Glucose-Reagens + 0,2 ml Extrakt) wurde mit einem Reagentien

leerwert (5 ml Glucose-Reagens + 0,2 ml H_2O bidest.) und einem Glucose-Standard-Wert (5 ml Glucose-Reagens + 0,2 ml Glucose-Standard-Lösung) verglichen. Das Glucose-Reagens setzt man wie folgt zusammen: Zu 100 ml einer 0,12 m Phosphatpufferlösung (p_H 7,0) mit 0,04 mg Peroxydase/ml gibt man 1,0 ml einer Lösung, die 10 mg o-Dianisidinhydrochlorid/ml enthält und füllt mit H_2O (bidest.) auf 150 ml auf. Die D-Glucose-Konzentration der Standard-Lösung betrug 0,091 mg/ml. Alle Proben wurden nach gutem Durchmischen 35 min bei Raumtemperatur stehengelassen, bevor am Photometer „Eppendorf" bei 436 mμ die Extinktion gemessen wurde. Der Berechnung wurde die Extinktionsdifferenz ΔE zwischen Probe (bzw. Glucose-Standard-Wert) und Reagentienleerwert zugrunde gelegt.

Ergebnisse und Diskussion

Je 3 Versuche zeigten, daß der Gehalt der „wahren Glucose" in den Kälberlinsen, die ohne Aufbewahrung in Nährlösung sofort homogenisiert wurden, durchschnittlich etwa 1,3 mg-% betrug, während der Wert für die entsprechend behandelten Rinderlinsen im Mittel bei 2,1 mg-% lag. Frühere Untersucher fanden mit der Methode von Hagedorn und Jensen für die Kälberlinsen Werte von 95 bis 145 mg-%, für die Rinderlinsen solche von 73 bis 135 mg-% (O'Brien u. Salit, Müller, Krause). Bei Anwendung der Anthronmethode fand Liesenhoff für die Rinderlinsen einen mittleren Glucosegehalt von 39 mg-%. Diese Werte liegen also erheblich höher als der von uns enzymatisch ermittelte Glucosegehalt von Kälber- und Rinderlinsen.

Tabelle 1. *Durchschnittlicher Gehalt der Kälberlinsen an „wahrer Glucose" nach Aufbewahrung in Nährlösungen mit unterschiedlichen Glucosekonzentrationen und nach Bestrahlung mit 100 kr (Mittelwert aus je 3 Versuchen)*

Kultivierungsdauer in Std	Versuchsbedingungen	Glucose in der Nährlösung mg-%	„wahre Glucose" mg/100 g
1,5	37° C	120	2,6
1,5	37° C	300	2,3
1,5	37° C	600	36,0
1,5	37° C ohne Phosphat	120	2,4
2,0	0,5 Std 37° C ohne Phosphat 1,5 Std 37° C ohne Phosphat	0 120	2,3
1,5	0,5 Std 37° C 1 Std Raumtemperatur 100 kr	120	2,5

In Tabelle 1 bzw. 2 finden sich die Werte für die unter verschiedenen Bedingungen kultivierten Kälber- bzw. Rinderlinsen. Aus den Tabellen geht hervor, daß die Linsenkultivierung in Nährmedien mit 120 mg-% Glucose und 300 mg-% keinen signifikanten Anstieg des Gehaltes an „wahrer Glucose" in den Linsen bewirkte, obwohl die Linsen, wie viele Autoren nachgewiesen haben, Glucose aus dem sie umgebenden Nährmedium aufnehmen und ein Anstieg bei Verwendung anderer Bestimmungsmethoden beobachtet wurde, wie u. a. auch Liesenhoff

zeigen konnte. Offenbar setzt sofort beim Über- oder Eintritt der Glucose in die Linse die Phosphorylierung ein. Ohne Einfluß auf den Glucosegehalt blieb auch die Kultivierung in phosphatfreien Nährlösungen sowie eine Bestrahlung der Kälberlinsen in einer 120 mg-% glucosehaltigen Nährlösung mit 100 kr. Die Linsen sind also in der Lage auch ohne Phosphatangebot und auch nach einer Röntgenbestrahlung während der hier eingehaltenen Versuchsdauer die Phosphorylierung der Glucose aufrecht zu halten.

Tabelle 2. *Durchschnittlicher Gehalt der Rinderlinsen an „wahrer Glucose" nach Aufbewahrungen in Nährlösungen unterschiedlicher Glucosekonzentrationen (Mittelwert aus je 3 Versuchen)*

Kultivierungsdauer in Std	Versuchsbedingungen	Glucose in der Nährlösung mg-%	„wahre Glucose" mg/100 g
1,5	37° C	120	3,8
1,5	37° C	600	38,0
1,5	37° C, 0,5 Std 1 Std Raumtemperatur 100 kr	120	2,7

Wurde die Glucosekonzentration in den Nährmedien auf 600 mg-% gesteigert, unter gleichen osmotischen Verhältnissen wie in den anderen Nährlösungen, so betrug der Gehalt an „wahrer Glucose" nach 1,5 Std in den Kälberlinsen 36 mg-% und in den Rinderlinsen 38 mg-%.

Weitere Versuche werden zeigen, ob auch in vivo stark erhöhte Glucosekonzentrationen, die man im Kammerwasser durch subcutane oder intravenöse Injektionen von Zuckerlösungen oder durch Alloxaninjektionen erzeugen kann, zum Auftreten von freier Glucose in den Linsen führen. Giles gelang es, papierchromatographisch durch Anfärben mit Benzidin Glucose in alloxandiabetischen Kaninchen nachzuweisen; bei normalen Linsen vermochte er nur die Andeutung einer Färbung zu beobachten. Verschiedene Autoren (Kok van Alphen, Harris, Kleifeld et al.) vertreten die Ansicht, daß ein erhöhter Glucosespiegel in der Nährflüssigkeit der Linse für die Entwicklung einer diabetischen Katarakt mit verantwortlich ist. Wir konnten zeigen, daß eine überhöhte Glucosekonzentration im Nährmedium zum vermehrten Auftreten von freier Glucose in den Linsen führt; es besteht die Möglichkeit, daß die freie Glucose in der Linse eine Wirkung hat, die zur Kataraktbildung beiträgt.

Zusammenfassung

In Kälber- und Rinderlinsen wurde mit einer optisch-enzymatischen Methode der Gehalt an „wahrer Glucose" bestimmt. Die erhaltenen Mittelwerte, 1—2 mg-% für Kälber und Rinder, wurden verglichen mit Werten, welche die für Glucose unspezifische Bestimmungsmethode von Hagedorn-Jensen und die Anthronmethode liefern.

Die Kultivierung der Linsen in Nährlösungen mit 120 bzw. 300 mg-% während 1,5 Std führten zu keiner signifikanten Steigerung des Gehaltes der Linse an „wahrer Glucose". Ohne Einfluß auf den Glucosegehalt blieb auch die Kultivierung in phosphatfreier 120 mg-% enthaltender Nährlösung. Die Röntgenbestrahlung der Linsen während der Kultivierung mit 100 kr änderte den Glucosegehalt ebenfalls nicht. Eine Glucosekonzentration von 600 mg-% im Nährmedium steigerte den Gehalt an freier Glucose in den Kälberlinsen auf 36 und in den Rinderlinsen auf 38 mg-%.

Literatur

Giles, K. M., and J. E. Harris: The accumulation of C^{14} from uniformly labeled glucose by the normal and diabetic rabbit lens. Amer. J. Ophthal., Ser. III **48**, 508 (1959).

Harris, J. E., J. D. Hauschildt and L. T. Nordquist: Lens metabolism as studied with the reversible cation shift. I. The role of glucose. Amer. J. Ophthal. **38**, 141 (1954).

Hugget, A. St. G., and D. A. Nixon: Enzymic determination of blood glucose. Biochem. J. **66**, 12 (1956).

Kleifeld, O., O. Hockwin u. W. Paulus: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Linsenschädigung beim Diabetes. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **3**, 68 (1960).

Kok-van Alphen, C. C., and E. M. Cohen: The occurence of cataract in alloxan-diabetic rats. Acta physiol. pharmacol. neerl. **1**, 400 (1950).

Krause, A. C.: Chemical Pathogenesis of cataract. Amer. J. Ophthal. **21**, 1343 (1938).

Liesenhoff, H.: Untersuchungen über einige Stoffwechselvorgänge in der Linse Diss. Bonn 1958.

Merriam, F. C., and E. V. Kinsey: Studies on the crystalline lens I. Technic for in vitro culture of crystalline lenses and observations on metabolism of the lens. Arch. Ophthal. (Chicago) **43**, 979 (1950).

Müller, H. K.: Über Linsenstoffwechseluntersuchungen. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **50**, 167 (1934).

— Über die Bildung von Vitamin C in der Linse. Arch. Augenheilk. **109**, 497 (1936).

O'Brien, C. S., and P. Salit: The chemical constituents of the aqueous, vitreous and lens. Amer. J. Ophthal. **14**, 582 (1931).

Dr. W. Paulus, Dr. O. Hockwin und Dr. O. Kleifeld, Bonn-Venusberg, Universitäts-Augenklinik

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 314—319 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik und dem Institut für experimentelle Ophthalmologie, Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Die Altersabhängigkeit der Aldolase- und Malatdehydrogenaseaktivität in Meerschweinchenlinsen. Der Einfluß von Röntgenstrahlen auf die Aktivität der beiden Enzyme* **

Von

W. Paulus und O. Hockwin

Mit 3 Textabbildungen

Im Laufe der Versuche über altersbedingte Veränderungen im Stoffwechsel der Linse haben Müller u. Mitarb. festgestellt, daß der Kohlenhydratstoffwechsel der alten Linse nicht nur insgesamt gegenüber der jungen Linse geringer ist; wir beobachteten auch das Auftreten altersbedingter Hemmungen an bestimmten Stellen im Ablauf der Glykolyse; die einzelnen Stoffwechselreaktionen werden offenbar beim Altern der Linse unterschiedlich beeinflußt.

Die Altersabhängigkeit der Aldolaseaktivität in Rinderlinsen (Kapsel, Rinde, Kern), sowie den Einfluß einiger katarakterzeugender Stoffe auf die Aldolase in wäßrigen Linsenextrakten untersuchten bereits Dardenne u. Mitarb. und vor diesen Müller und Israelewicz. Zur Vervollständigung dieser Versuche, die immer nur zwei Zeitpunkte im Leben der Linse miteinander verglichen, bestimmten wir nun die Aldolaseaktivität in Meerschweinchenlinsen angefangen vom Embryonalstadium über verschiedene Altersstufen bis zu alten Linsen, um eine Kurve zu erhalten, die die Fermentaktivität in Abhängigkeit vom Alter, bzw. vom Gewicht der Linsen zeigt. Außerdem interessierte uns der Verlauf dieser Kurve nach einer Röntgenbestrahlung der Linsen in vitro mit 100 kr, denn nach Beobachtungen von Müller u. Mitarb. ist zu erwarten, daß die Reaktion der Linse auf schädigende Einwirkungen auch von ihrem Lebensalter abhängen muß. — Pirie bemerkte in Linsen junger Kaninchen, deren Augen in vitro mit 1,4 kr bestrahlt worden waren, erst bei vorhandener Linsentrübung eine Verminderung der Aldolase-

* Die Arbeit wurde in dankenswerter Weise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Fräulein Christa Meyer danken wir für technische Assistenz.

** Die Röntgenbestrahlungen wurden im Institut für Biophysik der Universität Bonn ausgeführt, wofür wir an dieser Stelle Herrn Priv.-Doz. Dr. H. D. Bergeder danken möchten.

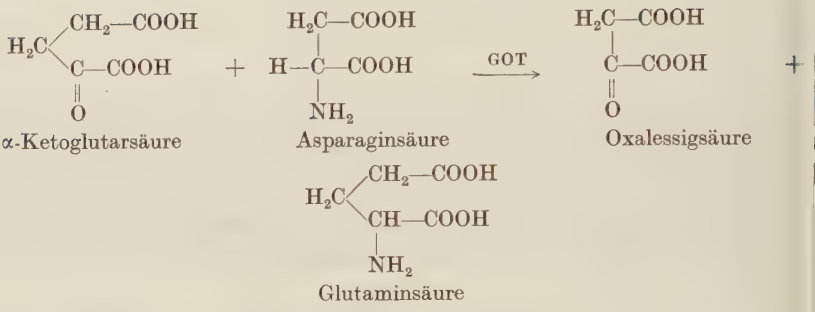
aktivität, während die Aktivität der Malat-Enzyme überhaupt nicht beeinflußt wurde.

Neben dem glykolytischen Enzym Aldolase (ALD), das die Reaktion Fructose-1-,6-diphosphorsäure (FDP)⇌Glycerinaldehydphosphat (GAP) + Dioxyacetonphosphat (DAP) katalysiert, untersuchten wir auch das oxydative Enzym Malatdehydrogenase (MDH), das die umkehrbare Dehydrogenierung von Malat zu Oxalacetat, einem wichtigen Abbauprodukt des Citronensäurecyclus katalysiert, spezifisch für L-Malat ist und DPN-abhängig:

Malat + $DPN^+ \rightleftharpoons$ Oxalacetat + DPN-H + H^+. Das Gleichgewicht dieser Reaktion ist weit zugunsten von Malat verschoben. Das Oxydationsvermögen von Linsengewebe für Äpfelsäure wies bereits 1923 Ahlgren mit der Thunbergschen Methylenblau-Methode nach; er stellte auch eindeutig die enzymatische Natur dieses Vorganges fest. Nach Untersuchungen von Wortman besitzt die Malatdehydrogenase in der Linsensubstanz (Rinde + Kern) eine 3fach höhere Aktivität als in der Vorder- bzw. Hinterkapsel. Wir ermittelten die Altersabhängigkeit und den Einfluß von Röntgenstrahlen auf die Aktivität des Enzyms in Meerschweinchenlinsen.

Die Aktivität beider Enzyme testeten wir nach einer optisch-enzymatischen Methode (UV-Test mit DPN-H), die vor den bisher angewandten älteren Methoden den Vorzug größerer Genauigkeit hat und sich schneller und einfacher ausführen läßt; es wurde in Anlehnung an eine von Boehringer u. Soehne für das Serum ausgearbeiteten Vorschrift vorgegangen.

Zur Bestimmung der Aldolaseaktivität in den mit Ringerphosphatlösung hergestellten Linsenextrakten wurden die pro Zeiteinheit aus FDP gebildeten Triosephosphate ermittelt. Dazu wurde Dioxyacetonphosphat (DAP) unter der enzymatischen Wirkung von Glycerophosphatdehydrogenase mit DPN-H vollständig zu 2-α-Glycerophosphat hydriert. Der Verbrauch an DPN-H, der spektrophotometrisch festgestellt wurde, ist proportional der gespaltenen Menge FDP. Bei der Bestimmung der Malatdehydrogenaseaktivität wurde Oxalacetat unter enzymatischer Katalyse (MDH) mit DPNH als Coenzym in Malat überführt. Aus dem spektrophotometrisch verfolgbaren Umsatz von DPNH läßt sich die pro Zeiteinheit umgesetzte Menge Oxalacetat ermitteln, die zugleich ein Maß für die MDH-Aktivität ist. Wegen der Instabilität von Oxalacetat in wäßriger Lösung wurde das Substrat kurz vor der Messung im Bestimmungsansatz enzymatisch mittels Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) aus α-Ketoglutarat und Asparaginat gebildet:



Methodik

Unmittelbar nach dem Dekapitieren der Meerschweinchen werden die Linsen den Augen ohne Beschädigung der Kapsel entnommen, nach sorgfältiger Reinigung gewogen und nach einem von Kinsey angegebenen Kultivierungsverfahren in einer Nährlösung mit 120 mg-% Glucose kultiviert: 0,5 Std bei 37° C dann 1 Std bei Raumtemperatur. Aufgeteilt in Geschwisterlinsen wird *ein* Teil der Linsen mit 100 kr bestrahlt (145 kV, 19 mA, 11,7 cm FA, 1850 r/min).

Die Linsen der Embryonen wiegen 15—32 mg, die der jungen Tiere durchschnittlich 43 mg, die der mittelalten Tiere durchschnittlich 95 mg und die der alten Tiere etwa 110 mg. Nach der Kultivierung werden die Linsen in eiskalter physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und sofort in einer Ringerphosphatpufferlösung (100 ml Ringerlösung + 25 ml 0,1 m Na_2HPO_4-Lösung, die mit HCl auf p_H 4 eingestellt ist) unter Wasserkühlung homogenisiert und das Homogenat 45 min bei 0° C zentrifugiert. In einem Bereich von 45—250mg Linsenmaterial werden zur Extraktherstellung jeweils 7 ml Pufferlösung verwendet.

Die Werte wurden in 2 voneinander unabhängigen Versuchsserien ermittelt. Dabei wurden für jede Altersgruppe die Linsen mehrerer Tiere verwendet, um die erforderliche Homogenatdichte zu erhalten. Die in den Abbildungen angegebenen Werte sind Mittelwerte aus je 3 Messungen.

Aldolase-Test. Die Ausführung erfolgt mit der Testkombination von Boehringer u. Soehne (TC-D Art.-Nr. 15974), die folgende Lösungen enthält:

I. $2 \cdot 10^{-3}$ m FDP-Lösung (Substrat), die 0,056 m an Collidin (Puffer, p_H 7,4) und $3 \cdot 10^{-4}$ m an Monojodacetat ist (zur Hemmung der weiteren Umwandlung der entstehenden Triosen).

II. $1{,}5 \cdot 10^{-2}$m DPN-H-Lösung in 1%iger Natriumbicarbonatlösung.

III. Eine Kristallsuspension von Glycerophosphatdehydrogenase (GDH) und Triosephosphatisomerase (TIM). TIM verschiebt das Gleichgewicht von GAP $\rightleftharpoons$ DAP zu 96% auf die Seite von DAP.

Der Test wird in Cuvetten mit 10 mm Schichtdicke ausgeführt, in die man nacheinander pipettiert: 2,75 ml I, 0,04 ml II und 0,01 ml III. Nach Durchmischen bringt man die Cuvetten in ein thermokonstantes Wasserbad von 37° C und läßt während 5 min Spuren von DAP aus dem FDP-Präparat abreagieren, bevor man 0,2 ml des Linsenextraktes zum Test einrührt. Nach weiteren 2—3 min erfolgt am Photometer „Eppendorf" die Extinktionsmessung E_1 bei 366 mμ gegen Wasser und Extrakt. E_2 wird nach einer Inkubationszeit (37° C) von 20 min gemessen. Die Extinktionsänderung $\Delta E = E_1 - E_2$ ist ein Maß für die Aldolaseaktivität. Bei einem $\Delta E > 0{,}250$ wird der Extrakt mit I entsprechend verdünnt. Von jedem Extrakt werden drei Proben gemessen und bei der Auswertung der Mittelwert zugrunde gelegt. Die Aldolase wird in $\Delta E/g$ in 20 min angegeben und in einem Diagramm gegen das Linsengewicht aufgetragen (s. Abb. 1).

Malatdehydrogenase-Test. Die verwendete Testkombination von Boehringer und Söhne (TC-L Art.Nr. 15981) enthält folgende Lösungen:

I. $4{,}2 \cdot 10^{-2}$ m Asparaginatlösung in einem 0,1 m Phosphatpuffer (p_H 7,4).
II. $6 \cdot 10^{-2}$ m Na-α-Ketoglutarat in 1%iger Na-Bicarbonatlösung.
III. $1{,}2 \cdot 10^{-2}$ m DPN-H-Lösung.
IV. Eine Kristallsuspension von Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT).

Der Test wird bei 25° C in 10 mm Cuvetten ausgeführt, in die man nacheinander pipettiert: 2,75 ml I, 0,05 ml II, 0,05 ml III und 0,05 ml IV. Bevor 0,1 ml Extrakt eingemischt wird, läßt man zur Bildung des Oxalacetats 5 min stehen. Hierauf wird die Reaktion am Photometer „Eppendorf" verfolgt, indem man über 6 min jede Minute die Extinktion abliest. Das gemessene Δ E soll nicht größer als 0,030/min sein; gegebenenfalls sind die Extrakte mit Lösung I zu verdünnen. Die Aktivität der MDH wird in Δ E/g/min angegeben und in einem Diagramm gegen das Linsengewicht aufgetragen (s. Abb. 2).

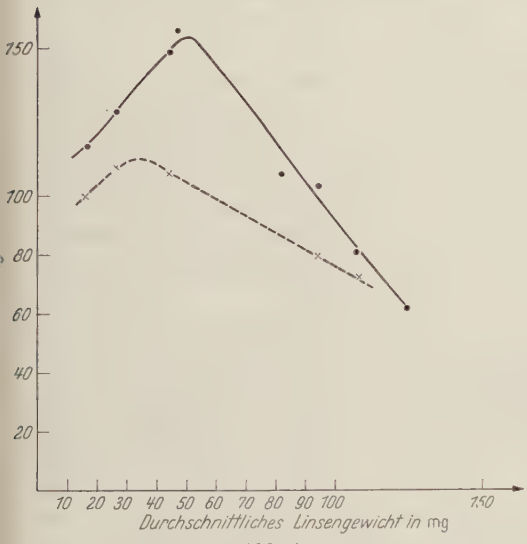


Abb. 1

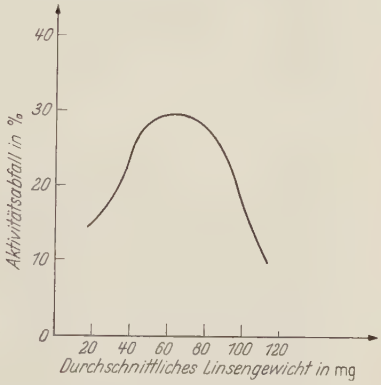


Abb. 2

Abb. 1. Altersabhängigkeit der Aldolase-Aktivität in Meerschweinchenlinsen. ——— in normalen Linsen; ------ in Linsen nach einer Röntgenbestrahlung mit 100 kr

Abb. 2. Abnahme der Aldolaseaktivität in Meerschweinchenlinsen nach einer Röntgenbestrahlung mit 100 kr

Ergebnisse und Diskussion

Aus Abb. 1 geht hervor, daß mit dem Altern der Meerschweinchenlinsen, angefangen im Embryonalstadium, nicht ein stetiger Aktivitätsabfall des glykolytischen Enzyms Aldolase einhergeht; vielmehr zeigte sich, daß die ALD-Aktivität der embryonalen Linse um etwa 17% geringer war als die der Linsen junger Tiere, die andererseits gegenüber alten Tieren eine um etwa 50% erhöhte Aktivität aufwiesen. Die ALD-Aktivität der embryonalen Linsen lag aber noch um etwa 35% über der der alten Linsen. Die Herabsetzung der Aktivität nach einer Röntgenbestrahlung (100 kr) hing ebenfalls vom Alter der Linsen ab, und zwar war die Aktivität in den embryonalen Linsen und in den alten

Linsen weniger herabgesetzt (um etwa 15 bzw. 10%) als in den jungen Linsen (um etwa 30%) (s. Abb. 1 und 2). In keinem Falle aber war die Schädigung 30%. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Herabsetzung der ALD-Aktivität nach einer Röntgenbestrahlung der Linsen ein Sekundärschaden ist; ein Primärschaden müßte sich in einer gleichmäßigen Minderung der Aktivität bei allen Linsen bemerkbar machen. Auch die in vivo-Versuche mit jungen Kaninchen von Pirie, die erst bei vorhandener Röntgenkatarakt die Aldolase herabgesetzt fand, lassen sich in dieser Richtung deuten. Die unterschiedlichen Aktivitäten in embryonalen, jungen und alten Linsen, sowie in den bestrahlten Linsen erlauben aber keine Aussage über den Substratumsatz in den Linsen, denn die Enzymreserve ist so groß, daß nur ein Bruchteil der gesamten Enzymaktivität ausgenutzt wird.

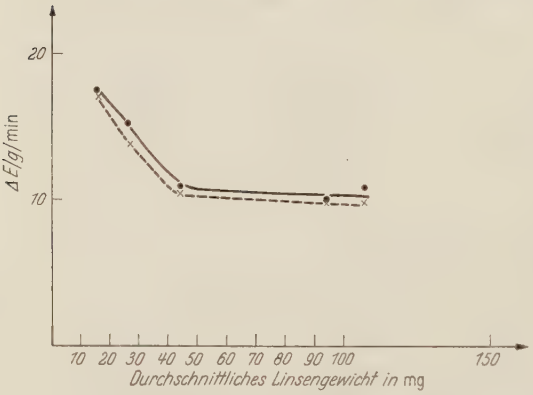


Abb. 3. Altersabhängigkeit der Malatdehydrogenase-Aktivität in Meerschweinchenlinsen. —— in normalen Linsen; ------ in Linsen nach einer Röntgenbestrahlung mit 100 kr

Die Aktivitätskurve des oxydativen Enzyms MDH (s. Abb. 3) nimmt einen anderen Verlauf als die ALD-Kurve (Abb. 1). Die größte Aktivität fand sich in den embryonalen Linsen; sie lag um etwa 40% über der Aktivität der jungen und alten Linsen, die sich untereinander *nicht* in ihrer MDH-Aktivität unterschieden. Das Altern der Linsen nach dem Embryonalstadium geht also nicht einher mit einem Nachlassen der MDH-Aktivität; desgleichen blieb eine Schädigung der Linsen durch Röntgenstrahlen unter den hier eingehaltenen Versuchsbedingungen ohne Einfluß auf die MDH-Aktivität aller Linsen.

Die Ergebnisse geben einen weiteren Hinweis auf unsere schon mehrfach gemachten Beobachtungen, daß die Stoffwechselvorgänge beim Altern der Linse unterschiedlich beeinflußt werden; es scheint, daß eine Röntgenbestrahlung der Linse vom jeweiligen Lebensalter abhängig unterschiedliche Reaktionen zur Folge hat.

Zusammenfassung

Mit einer opt.-enzymatischen Methode wurde die Aldolase- und Malatdehydrogenase-Aktivität in embryonalen, jungen, mittelalten und alten Linsen von Meerschweinchen getestet. Die Enzymaktivitäten der

normalen Linsen wurden mit solchen, die einer Bestrahlung von 100 kr ausgesetzt wurden, verglichen. Die höchste ALD-Aktivität fand sich in den jungen Linsen; sie lag um 50% über der der alten Linsen und um 17% über der der embryonalen Linsen. Die Röntgenbestrahlung setzte die ALD-Aktivität in den embryonalen Linsen um 15%, in den jungen Linsen um 30% und in den alten Linsen um 10% herab. Zwischen jungen und alten Linsen bestand kein Unterschied in der MDH-Aktivität; in den embryonalen Linsen war die MDH-Aktivität um 38% größer als in alten und jungen Linsen. Eine Schädigung der Linsen durch Bestrahlung mit 100 kr blieb bei allen Linsen ohne Einfluß auf die MDH-Aktivität.

Literatur

Ahlgren, G.: Gibt es einen Stoffwechsel in der Kristallinse? Skand. Arch. Physiol. **44**, 196 (1923).

— On the oxidation mechanism of the crystalline lens. Acta ophthal. (Kbh.) **5**, 1 (1927).

Dardenne, U., O. Kleifeld u. G. Schaefer: Die Altersabhängigkeit der Aldolaseaktivität in einzelnen Abschnitten der Rinderlinse. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 172 (1956).

—, u. G. Schaefer: Über die Beeinflußbarkeit der Aldolase in Rinderlinsen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 182 (1956).

Israelewicz, D.: Inaug.-Diss. Straßburg 1954.

Merriam, F. C., and E. V. Kinsey: Studies on the crystalline lens. I. Technic for in vitro culture of crystalline lenses and observations on metabolism of the lens. Arch. Ophthal. (Chicago) **43**, 979 (1950).

Müller, H. K.: Über Altersveränderungen der Glycolyse in der Linse. Arch. Augenheilk. **110**, 206 (1937).

— U. Dardenne, O. Hockwin, O. Kleifeld u. G. Schafhausen: Altersbedingte Veränderungen im Stoffwechsel der Linse. Internat. Kongreß Opthalm. 1958 in Brüssel.

Pirie, A.: Biochemische Veränderungen bei der Röntgenkatarakt. Trans. ophthal. Soc. U. K. **76**, 461 (1956).

Wortman, B., u. B. Becker: Fermentaktivitäten der Linse. Amer. J. Ophthal. Ser. III **42**, 342 (1956).

Dr. W. Paulus und Dr. O. Hockwin, Bonn-Venusberg
Universitäts-Augenklinik

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 320—323 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik und dem Institut für experimentelle Ophthalmologie, Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Untersuchungen über den Gehalt von α-Ketoglutarsäure in Rinde und Kern verschieden alter Rinderlinsen

Von

W. Paulus

Die α-Ketoglutarsäure zählt zu den wichtigsten Metaboliten des Citronensäurecyclus. Sie entsteht aus Citronensäure, die über Isocitronensäure zu α-Ketoglutarsäure abgebaut wird. Im darauffolgenden Schritt des Cyclus wird die α-Ketoglutarsäure decarboxyliert.

Von den Substraten des Citronensäurecyclus wurden einige bisher in der Augenlinse nachgewiesen. So konnten Krause und Stack wie auch später Zimmer und Mandel den Nachweis für das Vorhandensein von Citronensäure erbringen. Mandel und Klethi fanden Bernsteinsäure, Krause und Stack berichteten über das Vorkommen von Malonsäure. α-Ketoglutarsäure ist bisher aber noch nicht gefunden worden. Die Methoden zur Bestimmung der α-Ketoglutarsäure wie das Verfahren von Krebs oder auch die Isolierung der Summe der Ketone und Ketosäuren eines Extraktes als Hydrazone und deren Trennung mittels Extraktions-, Adsorptions- oder papierchromatographischer Verfahren nach Zelnicek sind sehr langwierig und für die in der Linse vorkommenden geringen Substratmengen zu wenig empfindlich.

Zwar nimmt auch im Stoffwechselgeschehen der Linse der Citronensäurecyclus eine zentrale Stellung ein insofern, als er maßgeblich an der Energiegewinnung beteiligt ist, jedoch ist die oxydativ abgebaute Zuckermenge im Vergleich zur glykolytischen gering. An Hand von Messungen des Sauerstoffverbrauches der Linse konnten Kleifeld und Hockwin errechnen, daß nur etwa 5% des gesamten Zuckerverbrauchs in der Linse oxydativ verlaufen. Die Substrate des Citronensäurecyclus werden also in entsprechend geringer Konzentration in der Linse vorhanden sein. Doch gab uns die Entwicklung einer enzymatischen Testmethode zur Bestimmung der α-Ketoglutarsäure auf der Basis des optischen Tests nach O. Warburg die Möglichkeit, diesen Metaboliten auch in der Linse spezifisch quantitativ zu bestimmen.

Aus Versuchen, die Adams bereits 1925 und Vicentiis und Auricchio, Sobagsky und Hockwin durchführten, geht hervor, daß der O_2-Verbrauch der Linse mit dem Altern abnimmt; damit einhergehen müßte eine Abnahme der Substrate des Citronensäurecyclus, dessen Intaktheit ja vor allem durch den O_2-Verbrauch gekennzeichnet ist.

Wir bestimmten nun den α-Ketoglutarsäuregehalt in Rinde und Kern verschieden alter Rinderlinsen. Es wurde in Anlehnung an eine von Boehringer u. Soehne für das Serum ausgearbeiteten Vorschrift vorgegangen. Die Methode beruht auf folgender durch Glutamatdehydrogenase (GLDH) katalysierten wasserstoffübertragenden Reaktion:

$$\alpha\text{-Ketoglutarat} + \text{DPN-H} + NH_4^+ \xleftrightarrow{\text{GLDH}} \text{Glutamat} + \text{DPN}^+ + H_2O.$$

Bei einem Überschuß an NH_4^+-ionen und DPN-H verlagert sich das Gleichgewicht der Reaktion vollkommen nach rechts, so daß α-Ketoglutarsäure quantitativ in Glutamat überführt wird. Als Meßgröße diente der DPN-H-Umsatz, der spektrophotometrisch ermittelt wurde.

Methodik

Es wurden Linsen aus den Augen von etwa 2—3 Std zuvor getöteten Rindern verschiedenen Alters untersucht. Zur Trennung von Kern und Rinde entfernten wir mit Hilfe eines Daviel-Spatels zirkulär die äußeren Teile der Linse in möglichst gleichmäßiger Schichtdicke von etwa 2—3 mm. Diesen Anteil betrachteten wir als Rinde, den restlichen als Kern. Das so gewonnene Linsenfasermaterial wurde sofort in einer Mischung von CO_2 und Aceton gefroren, gewogen und in 3,5%iger $HClO_4$ homogenisiert. Für jede Bestimmung wurden 4 Linsen verwandt und das Volumen der $HClO_4$ so bemessen, daß eine Homogenatdichte von 0,3—0,4 g Linsengewebe (Frischgewicht)/ml erhalten wurde. Nach Zentrifugieren des Eiweißes (g × 15000 für 20 min) bei 0° C wurden die Extrakte mit 1,0 m K_3PO_4-Lösung auf p_H 7,6 am Beckman-p_H-Meßgerät eingestellt und nach Kühlung das ausgefallene $KClO_4$ ebenfalls durch Zentrifugieren abgetrennt.

Die Ausführung des Testes erfolgt mit der Testkombination von Boehringer u. Soehne (TC-E Art. Nr. 15975), die folgende Lösungen enthält:

I. 1,0 m K_3PO_4.

II. $8 \cdot 10^{-3}$ m DPN-H in 1%iger Natriumbicarbonatlösung.

III. Glutamatdehydrogenase (GLDH); 2 mg Enzymprotein/ml.

Als IV. Lösung wurde eine Standardlösung verwandt, die etwa 1—2 mg α-Ketoglutarsäure (α-KG)/l enthielt und mit I auf p_H 7,6 eingestellt war.

Meßproben: 2,7 ml. Extrakt in 10 mm Quarzcuvetten.

Standardprobe: 2,7 ml Standardlösung.

Blindprobe: 2,7 ml Extrakt.

Zu allen Proben wurde 0,04 ml II gegeben und nach gutem Durchmischen mit einem dünnen Glasstab am Photometer „Eppendorf" die Extinktion E_1 bei 366 mμ gegen Luft gemessen. Nach erfolgter Zugabe von 0,04 ml III zu allen Proben, außer zum Blindwert, wurde nach genau 4 min E_2 bestimmt und $\Delta E = E_1 - E_2$ ermittelt.

Berechnung. ΔE Meßprobe = A; ΔE Standard = B; ΔE Blindprobe = C.

$$\frac{\text{Mol α-KG Standard}}{\text{g Gewebe Frischgewicht i. d. Probe}} \times \frac{A - C}{B - C} = \text{Mol α-KG/g frisches Gewebe}$$

$$14{,}6 \times 10^6 \times \text{Mol α-KG/g Frischgewebe} = \text{mg-\% α-KG}.$$

Ergebnisse und Diskussion

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methode wurden die in der Tabelle aufgeführten Werte erhalten, bei denen es sich um Mittelwerte aus je 5 Bestimmungen handelt.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß der α-Ketoglutarsäuregehalt in der Kälberlinse sowohl in der Rinde als auch im Kern höher lag als in den entsprechenden Teilen der Rinderlinse. Jedoch erwies sich der Unterschied zwischen den Kernen der jungen und alten Linsen mit 29% weit weniger signifikant als der zwischen den Rinden mit 45%.

Zudem wurde ein deutliches Konzentrationsgefälle von der Rinde zum Kern hin beobachtet. Die jungen Linsenfasern der Kälberlinsen enthielten 59% und die jungen Linsenfasern der Rinderlinsen 48% mehr α-Ketoglutarsäure als die Linsenfasern, die den Linsenkern ausmachen.

Tabelle. *α-Ketoglutarsäure von Rinde und Kern junger und alter Rinderlinsen*

	α-Ketoglutarsäure in 10^{-8} Mol/g (Frischgewicht)	
	Rinde	Kern
Kälber	$2{,}44 \pm 0{,}24$	$0{,}99 \pm 0{,}09$
Rinder	$1{,}35 \pm 0{,}10$	$0{,}70 \pm 0{,}05$

Fehlerrechnung: $\sigma_M = \sqrt{\frac{\sum \Delta^2}{n\,(n-1)}}$

Der herabgesetzte O_2-Verbrauch der alten Linse, der ein Nachlassen der Energiebereitstellung auf dem Wege des oxydativen Zuckerabbaus anzeigt, geht also einher mit der Verminderung des Gehaltes der Linsen an α-Ketoglutarsäure, die ein Substrat des Citronensäurecyclus ist.

Zusammenfassung

Es wird eine zur quantitativen Bestimmung von α-Ketoglutarsäure in Augenlinsen ausgearbeitete optisch enzymatische Analysenmethode beschrieben; die Methode kann spezifisch und reproduzierbar verwendet werden.

Der α-Ketoglutarsäuregehalt wurde in Kälber- und Rinderlinsen, und zwar jeweils getrennt für Rinde und Kern bestimmt. Die Kälberlinse enthielt in der Rinde $2{,}44 \times 10^{-8}$ Mol/g (Frischgewicht) und im Kern $0{,}99 \times 10^{-8}$ Mol/g (Frischgewicht) α-Ketoglutarsäure; die Rinderlinse enthielt in der Rinde $1{,}35 \times 10^{-8}$ Mol/g und im Kern $0{,}70 \times 10^{-8}$ Mol/g bezogen auf das Linsenfrischgewicht.

Literatur

Adams, D. R.: Investigation of the crystalline lens. Proc. roy. Soc. B **98**, 244 (1925).

Hockwin, O.: Untersuchungen von Stoffwechselvorgängen in der Linse unter Anwendung der polarographischen Analysenmethode. Diss. Bonn 1955.

Kleifeld, O., u. O. Hockwin: Die Bedeutung des Sauerstoffes für den Stoffwechsel der Linse. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **162**, 346 (1960).

Krause, A. C., and A. M. Stack: Citric and malic acid of the ocular tissues. Arch. Ophthal. (Chicago) **22**, 66 (1939).

Krebs, H. A.: Biochem. J. **32**, 108 (1938). Zit. nach Hoppe-Seyler/Thierfelders Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, 10. Aufl., Bd. III, S. 563. Berlin: Springer 1955.

Mandel, P., et J. Klethi: Zit. nach J. Nordmann, Biologie du Crystallin, p. 149. Paris: Masson & Cie. 1954.

Sobagsky, C.: Respiration and glycolysis of chicken lenses from the point of view of embryology. Acta Soc. ophthal. jap. **55**, 225 (1951). — Ophthal. Lit. (Lond.) **5**, 280 (1951).

Vincentiis, M. de, e G. Auricchio: Ricerche sul ricambio della cornea e del crystallino durante la vita embrionale. Rass. ital. Ottal. **20**, 69 (1951).

Zelnicek, E.: α-Ketoglutaric acid and pyruvic acid in blood, cerebrospinal fluid and urine. Nature (Lond.) **184**, Suppl. 10, 727 (1959).

Zimmer, J., et P. Mandel: Etude sur la répartition de l'acide citrique dans le crystallin de bovidés. C. R. Soc. Biol. (Paris) **146**, 765 (1952).

Dr. W. Paulus, Bonn-Venusberg, Universitäts-Augenklinik

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 324—327 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik und dem Institut für experimentelle Ophthalmologie, Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Der Gehalt der Rinder- und Kaninchenlinse an Brenztraubensäure und Milchsäure in Abhängigkeit vom Glucoseangebot in der Nährlösung und von einer Schädigung durch Röntgenstrahlen*

Von

W. Paulus, O. Hockwin und O. Kleifeld

Mit 1 Textabbildung

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Störungen des Linsenstoffwechsels infolge Änderung des Glucoseangebotes in der Nährlösung bestimmten wir jetzt den Milchsäure- und Brenztraubensäure-Gehalt der so behandelten Linsen, um das Bild der unter diesen Bedingungen auftretenden Stoffwechselanomalien weiter vervollständigen zu können. Ferner führten wir unsere Untersuchungen zur Frage der Stoffwechselveränderungen nach Röntgenbestrahlung fort, indem wir in vitro den Einfluß von 100 kr auf den Milchsäure- und Brenztraubensäure-Gehalt von Rinder- und Kaninchenlinsen ermittelten.

Die Bestimmung der L(+) — Milchsäure und der Brenztraubensäure in jungen und alten Rinderlinsen sowie in den Linsen 4—6 Monate alter Kaninchen erfolgte mit Hilfe der optisch-enzymatischen Methode, so wie sie von Mittermayer und Dardenne beschrieben worden ist. Es wurden Nährlösungen verwandt, die 120, 300 und 600 mg-% Glucose enthielten. Konstante osmotische Bedingungen wurden durch Veränderungen des NaCl-Gehaltes der Nährlösung eingehalten. Die Linsen, die einer Schädigung durch Röntgenstrahlung ausgesetzt wurden, befanden sich in Nährlösungen mit 120 mg-% Glucose.

Methode

Linsen aus den Augen von 1—2 Std zuvor auf dem Schlachthof getöteten Kälbern und Rindern wurden sorgfältig präpariert und gewogen. Das mittlere Linsengewicht der Kälber betrug 1,0 g, das der Rinder 2,20 g. Für die Dauer von 1,5 Std wurden die intakten Linsen in einer nach Angaben von Kinsey hergestellten Nährlösung, die wechselnde Glucosekonzentrationen enthielt (120, 300 und 600 mg-%) bei 37° C aufbewahrt. Mit den Kaninchenlinsen (mittleres Linsengewicht 0,42 g) wurde sofort nach Tötung der Tiere durch Decapitieren in gleicher Weise verfahren. Nach der Kultivierung wurden die Linsen mit eiskalter physiologischer NaCl-Lösung abgespült und in einer Mischung von CO_2 und Aceton gefroren. Das Volumen der zum Homogenisieren verwendeten 3,5%igen $HClO_4$

* Herrn Priv.-Doz. Dr. H. D. Bergeder vom Institut für Biophysik der Universität Bonn danken wir für die Durchführung der Röntgenbestrahlungen.

wurde so bemessen, daß man eine Homogenatdichte von etwa 0,1 g Frischgewicht/ml erhielt. Das ausgefallene Eiweiß wurde durch Zentrifugieren bei 0° C (20 min bei g × 15000) abgetrennt. Mit KOH wurden die Extrakte am p_H-Meter oder mit Phenolrot als Indicator neutralisiert und das in der Kälte ausgefällte $KClO_4$ zentrifugiert. In den klaren Extrakten wurde die Milchsäure und Brenztraubensäure nach der von Mittermayer und Dardenne ausführlich beschriebenen optisch-enzymatischen Methode bestimmt. — Die mit 100 kr (145 KV, 19 mA, 11,7 cm FA, 1850 r/min) bestrahlten Linsen wurden in einer Nährlösung, die 120 mg-% Glucose enthielt, aufbewahrt. — Jeder Versuch wurde 3mal durchgeführt; die Extrakte wurden aus je 3 Linsen hergestellt und die Milchsäure und Brenztraubensäure in jedem Extrakt je 3mal bestimmt; die Ergebnisse (s. Abb. 1) sind Mittelwerte, ausgedrückt in % vom Normalwert.

Ergebnisse und Diskussion

Die Versuche zeigten, daß eine Schädigung der Linsen in vitro durch Bestrahlung mit 100 kr bei allen verwendeten Tieren unter den hier eingehaltenen Versuchszeiten weder auf den Brenztraubensäure- noch auf den Milchsäure-Gehalt der Linsen einen signifikanten Einfluß ausübte (s. Abb. 1). Aus der Abbildung geht weiter hervor, daß nur eine Glucosekonzentration von 600 mg-% in der Nährlösung sich auf die beiden untersuchten Metaboliten in Form einer Abweichung vom Normalwert auswirkte, während eine Glucosekonzentration von 300 mg-% noch keinen merklichen Einfluß hatte. Die Aufbewahrung der Linsen in einer Nährlösung nach Kinsey mit 600 mg-% Glucose hatte in den Kälberlinsen und den Linsen 4—6 Monate alter Kaninchen ein Absinken des Brenztraubensäure-Gehaltes um 50% vom Normalwert zur Folge; in den Rinderlinsen sank der Brenztraubensäure-Gehalt um 30%. Der Milchsäure-Gehalt stieg in allen Linsen unter diesen Versuchsbedingungen um durchschnittlich 20% an. Als Normalwerte wurden die Konzentrationen der Metaboliten in Linsen angenommen, die während 1,5 Std in einer Nährlösung mit 120 mg-% Glucose gehalten wurden.

Versuche von Bietti u. Mitarb., die diese zur Pathogenese des Zuckerstars durchführten, zeigten, daß die noch klaren Linsen diabetischer Kaninchen in vitro einen um etwa 40% erhöhten Brenztraubensäure-Verbrauch gegenüber Linsen normaler Kaninchen aufweisen. Die von uns beobachtete Abnahme des Brenztraubensäure-Gehaltes in Linsen, deren Nährflüssigkeit eine hohe Glucosekonzentration aufwies, kann Folge eines erhöhten Brenztraubensäure-Verbrauches sein, wie er in den Versuchen von Bietti beobachtet wurde, womit zugleich auch das Ansteigen des Milchsäure-Gehaltes in den Linsen erklärt würde. Aus den Untersuchungen von Futterman und Kinoshita ist bekannt, daß für die Lactatdehydrogenase (LDH) von Augengeweben TPNH eine größere Rolle spielt als etwa für die LDH der Leber. Andererseits

haben die Versuche von Kinoshita und Wachtl gezeigt, daß der alternative Weg des Kohlenhydratabbaus, beginnend mit folgendem Schritt:

$$\text{Glucose-6-ph.} + \text{TPN}^{+} \xrightarrow[\text{dehydrogenase}]{\text{Glucose-6-ph-}} \text{6-ph-Gluconolacton} + \text{TPNH} + \text{H}^{+}$$

auch in der Linse von Bedeutung ist. Die TPN-liefernde Reduktion der Brenztraubensäure zu Milchsäure muß mit einer Oxydation gekoppelt sein; als solche kommt die TPN-verbrauchende Oxydation

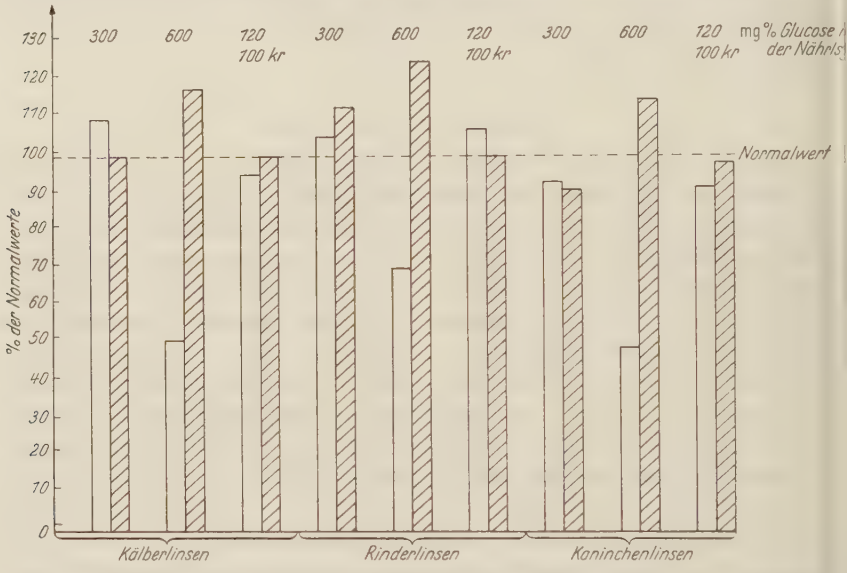


Abb. 1. Milchsäure- und Brenztraubensäure-Gehalt von Kälber-, Rinder- und Kaninchen-Linsen in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration in der Nährlösung und von der Bestrahlung mit 100 kr. Die Werte sind aus je 3 zeitlich voneinander unabhängigen Versuchen ermittelt worden und in % vom Normalwert ausgedrückt. □ Brenztraubensäure; ▨ Milchsäure

von Glucose-6-ph. in Betracht. Es liegt nahe zu vermuten, daß eine stark erhöhte Glucosekonzentration in der Nährflüssigkeit der Linsen, die eine intensivierte Umwandlung von Brenztraubensäure in Milchsäure zur Folge hat, gleichzeitig die anaerobe Oxydation von Glucose stimuliert. In vorhergehenden Versuchen konnten wir zeigen, daß ein Glucoseangebot von 600 mg-% in der Nährlösung zur Erhöhung des Gehaltes an freier Glucose in den Linsen führte. Kinoshita stellte fest, daß corneales Epithel, mit Brenztraubensäure inkubiert, letztere in Milchsäure umwandelt; gleichzeitig wurde die anaerobe Oxydation von zugegebener Glucose stimuliert. Die Stimulierung blieb aus in Abwesenheit von Brenztraubensäure. Diese Beobachtungen stützen die oben ausgesprochene Vermutung. Weitere Versuche müssen zeigen, ob das gleiche auch für Linsengewebe zutrifft.

Zusammenfassung

In Kälber-, Rinder- und Kaninchenlinsen, die in Nährlösungen mit unterschiedlichen Glucosekonzentrationen (120, 300, 600 mg-%) aber unter konstanten osmotischen Bedingungen gehalten wurden, wurde der Gehalt an Brenztraubensäure und Milchsäure bestimmt. Eine Glucosekonzentration von 600 mg-% im Nährmedium führte zu einem Absinken des Brenztraubensäuregehaltes in den Kälber- und Kaninchenlinsen um etwa 50%, in den Rinderlinsen sank der Brenztraubensäure-Gehalt um etwa 30%, der Milchsäuregehalt der Linsen stieg um 20% an. Eine Schädigung der Linsen, die sich in einer Nährlösung mit 120 mg-% Glucose befanden, durch Bestrahlung mit 100 kr blieb unter den hier eingehaltenen Versuchsbedingungen ohne Einfluß auf den Milchsäure- und Brenztraubensäure-Gehalt dieser Linsen.

Literatur

Bietti, G. B., P. Mandel, J. Nordman u. C. A. Quaranta: Zur Pathogenese des Zuckerstars. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **59**, 197 (1955).

Futterman, S., and J. H. Kinoshita: Metabolism of the Retina. II. Heterogeneity and properties of the lactic dehydrogenase of Cattle-retina. J. biol. Chem. **234**, 3174 (1959).

Kinoshita, J. H.: The stimulation of the phosphogluconate oxidation pathway by pyruvate in bovine corneal epithelium. J. biol. Chem. **228**, 247 (1957).

—, and C. Wachtl: A study of the ^{14}C-glucose metabolism of the rabbit lens. J. biol. Chem. **233**, 5 (1958).

Kleifeld, O., O. Hockwin u. W. Paulus: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Linsenschädigung beim Diabetes. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **63**, 68 (1960).

Merriam, F. C., and E. V. Kinsey: Studies on the crystalline lens. I. Technic for in vitro culture of crystalline lenses and observations on metabolism of the lens. Arch. Ophthal. (Chicago) **43**, 979 (1950).

Mittermayer, Ch., u. U. Dardenne: Eine optisch-enzymatische Bestimmung der L(+) Milchsäure und der Brenztraubensäure in den einzelnen Teilen junger und alter Rinderlinsen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 579 (1960).

Müller, H. K., U. Dardenne, O. Hockwin, O. Kleifeld u. G. Schafhausen: Altersbedingte Veränderungen im Stoffwechsel der Linse. Internat. Kongr. Ophthal. 1958 in Brüssel.

Paulus, W., u. O. Hockwin: Die Altersabhängigkeit der Aldolase- und Malatdehydrogenase-Aktivität in Meerschweinchenlinsen. Der Einfluß von Röntgenstrahlen auf die Aktivität der beiden Enzyme. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. (im Druck).

— — u. O. Kleifeld: Enzymatische Bestimmung der „wahren Glucose" in Augenlinsen. Die Beeinflußbarkeit der Glucosekonzentration in Kälber- und Rinderlinsen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. (im Druck).

Dr. W. Paulus, Dr. O. Hockwin und Dr. O. Kleifeld, Bonn-Venusberg, Universitäts-Augenklinik

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 328—336 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. H. Sautter)

Die Bedeutung des Blutgehaltes der Netz- und Aderhaut für die Lähmungszeit des Elektroretinogramms beim Kaninchen

Von

Wolfgang Papst und Karsten Echte*

Mit 5 Textabbildungen

Der Blutgehalt des Gewebes beeinflußt sowohl die Lähmungs- als auch die Wiederbelebungszeit. So ist es seit den Untersuchungen von Cannon und Burkett bekannt, daß die Wiederbelebungszeit der Darmganglien von der Blutmenge der Mesenterialgefäße abhängt. Sie beobachteten etwa 7 Std nach Abklemmung der Darmgefäße in Darm und Magen irreparable Schäden. Wurde dagegen vor der Gefäßunterbindung das Blut vorsichtig herausgepreßt, so waren die gleichen Veränderungen schon nach 3 Std nachweisbar. Die Wiederbelebungszeit wurde demzufolge durch Verminderung des Blutgehaltes von 7 auf 3 Std erniedrigt.

Im gleichen Sinne sprechen die Untersuchungen von Battelli und D'Etechepare. Sie fanden, daß die Erregbarkeit des Rückenmarks länger erhalten blieb, wenn mit der Bauchaorta gleichzeitig die Hohlvene unterbunden wurde. Als eine der Ursachen für die Beeinflussung der Lähmungszeit nahmen Opitz und Schümann die Hämoglobinfülle bzw. den Erythrocytengehalt des Gewebes an. Ihre Versuche zeigten, daß die Lähmungszeit des Cornealreflexes nach totaler Ischämie des Kaninchengehirns durch Anämie verkürzt und durch Injektion gewaschener Erythrocyten verlängert wurde, während sie nach Seruminjektion unverändert blieb. Allerdings war der Polyglobulieeffekt erst einige Stunden nach der Injektion vorhanden und verschwand auch wieder, bevor der gesteigerte Hämoglobingehalt abgesunken war. Sie glaubten daraus schließen zu können, daß die Lähmungszeit eher vom Erythrocytengehalt des Gehirngewebes als vom Hämoglobingehalt des strömenden Blutes abhängig ist.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam Hall. Er bestimmte an gesunden Versuchspersonen nach Unterbrechung der Sauerstoffatmung auf 11500 m Höhe die Zeitreserve, d.h. den Zeitpunkt bis zum Auftreten der ersten cerebralen Symptome. Sie wurde durch künstliche Anämisierung verkürzt und durch Infusion von Erythrocyten verlängert. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen beschrieben Wetzig und D'Amour nach einer Erythrocytenerhöhung keine Verlängerung der Lähmungszeit. Sie untersuchten die Lähmungszeit eines akustischen Reflexes bei Ratten auf

* Durchgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

1300 m Höhe; durch Erhöhung der Erythrocytenzahl um 24 bzw. 56% wurde sie nicht beeinflußt.

Die durch diese Ergebnisse aufgeworfenen Fragen erscheinen uns einer Untersuchung wert, denn es ist bisher noch nicht bekannt, welche *Bedeutung der Blutmenge der Netz- und Aderhaut, dem Gewebe selbst, der Stoffwechsellage und der Belichtungsfolge zukommt.* Wir bestimmten die *Lähmungszeit des Elektroretinogramms* (ERG). Darunter wird die Zeit verstanden, in der es nach Beginn einer Ischämie oder einer Anoxie zum Erlöschen der Retinapotentiale kommt. Sie wird nach intraocularer Druckerhöhung und nach Stickstoffbeatmung gemessen. Die Beantwortung dieser Fragen ist für den Energiestoffwechsel der Netzhaut entscheidend und hat damit auch klinisches Interesse. Das Auge bietet uns hierzu so günstige Versuchsbedingungen, wie sie bei anderen Organen nicht angetroffen werden. Durch Stickstoffbeatmung des Kaninchens läßt sich eine Anoxie erzeugen, die später nach einem Kreislaufkollaps in eine sekundäre Ischämie übergeht, so daß der Blutgehalt der Netz- und Aderhaut im Gefäßsystem liegenbleibt. Eine intraoculare Druckerhöhung, die weit über dem systolischen Blutdruck liegt, führt dagegen durch Herauspressen des Blutes zur Ischämie mit Unterbrechung und fast vollständiger Blutleere der Netz- und Aderhautgefäße. Es wird dadurch die Blutzirkulation einmal bei normalem Blutgehalt des Gewebes und das andere Mal nach Blutleere unterbunden. Durch Registrierung des ERG werden die Zeiten bis zum Verschwinden der Retinapotentiale gemessen und in beiden Versuchen einander gegenübergestellt. Es gelingt dadurch, den *Energievorrat der Netz- und Aderhaut zu differenzieren und die Bedeutung bestimmter energieliefernder Substanzen zu klären.*

Methodik

Die Versuche werden an Kaninchen verschiedener Rasse von 2,5—3,5 kg durchgeführt. Nach retrobulbärer Novocain-Anaesthesie und allgemeiner Urethan-Narkose wird eine Kanüle mit seitlicher Öffnung in die Vorderkammer des Auges eingeführt, das Kammerwasser abgelassen und Luft eingeblasen. Erweiterung der Pupille mit 1%igem Atropin. Durch Druckerhöhung auf 200 mm Hg wird eine *totale Ischämie* erzeugt, wobei das Blut aus den Netz- und Aderhautgefäßen herausgepreßt wird und eine völlige Unterbrechung der Blutzirkulation erfolgt. Der intraoculare Druck konnte durch ein Manometer ständig kontrolliert werden.

Während der *Anoxie-Versuche* werden die Tiere mit einem Gemisch aus Stickstoff, 0,15% Sauerstoff und 3,5% Kohlensäure beatmet. In die Trachea wird eine am trachealen Ende rechtwinklig abgebogene Glasventilkanüle eingeführt, die die Rückatmung atmosphärischer Luft unmöglich macht. Die Strömungszeit des Stickstoffs vom Umstellhahn bis zur Kanüle beträgt 1,5—2 sec, so daß dieses kurze konstante Intervall für die Berechnung der Lähmungszeit außer acht gelassen werden kann.

Hypoglykämie. Nachdem das Tier 24 Std gehungert hat, werden 2—6 Einheiten Alt-Insulin je kg Gewicht gegeben. Nach etwa 2 Std treten die ersten Symptome der Hypoglykämie auf und unter dem ersten hypoglykämischen Krampf wird die Ischämie oder Anoxie gesetzt. Die *Hyperglykämie* wird durch intravenöse Injektion von 40 cm^3 einer 20%igen Traubenzuckerlösung erzeugt. Bestimmung des Blutzuckers alle 30 min nach Hagedorn und Jensen im Ohrvenenblut (Mittelwert aus 2—3 Parallelbestimmungen).

Elektroretinogramm. Das ERG wird durch eine chlorierte Silberdrahtelektrode von der Hornhaut abgeleitet. Als indifferente Elektrode dient ein Lidsperrer, mit dem das Auge gleichzeitig offen gehalten wird. Die Belichtung erfolgt mittels eines vor dem Auge des Kaninchens angebrachten Opalglases, das durch einen Leitz-Projektor von 250 W mit Einzelreizen von $^1/_{25}$ sec und mit Flimmerreizen von 25 msec Dauer bei einer Frequenz von 2,5/sec beleuchtet wird. Leuchtdichte des Reizfeldes etwa 10000 asb. Ableitung nach Adaptation von 15 min Dauer an eine konstant gehaltene schwache Raumbeleuchtung. Registriert wird bei den Anoxieversuchen durch einen Elektroencephalographen der Firma Schwarzer und bei den Ischämieversuchen durch einen Kathodenstrahloscillographen über einen Doppel-Differential-Vorverstärker mit Zeitkonstante von 3 sec (Dr. J. F. Tönnies, Freiburg). Insgesamt liegen etwa 150 Stickstoff- und Ischämieversuche bei rund 35 Kaninchen vor. (Weiteres über die Methodik s. eigene Arbeiten.)

Ergebnisse

1. Lähmungszeit nach intraocularer Druckerhöhung. Wenige Sekunden nach Erhöhung des Augeninnendruckes auf 200 mm Hg kommt es

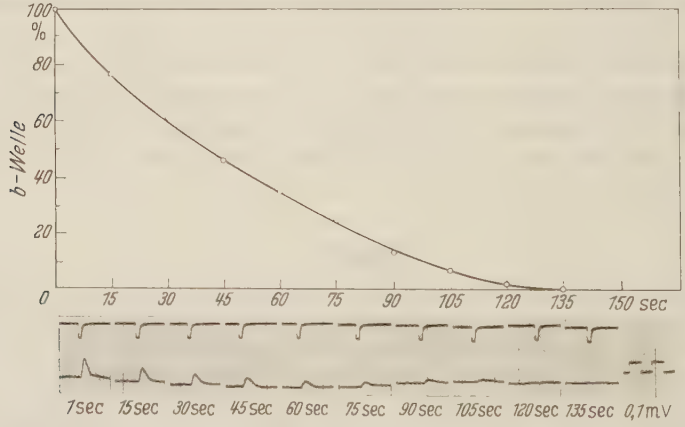


Abb. 1. Verhalten des ERG beim Kaninchen nach intraocularer Ischämie. Abszisse: Lähmungszeit in Sekunden. Ordinate: Höhe der b-Welle in Prozenten zum Ausgangswert. Intermittierende Belichtung der Retina (Frequenz 2,5/sec, Leuchtdichte 10000 asb.)

zu kontinuierlicher Abnahme des ERG, bis nach 115—125 sec keine Netzhautpotentiale mehr nachweisbar sind (Abb. 1). Die Reduktion der b-Wellenamplitude ist vom Blutzuckerspiegel und von der *Belichtungsfolge abhängig*. Wird das Auge intermittierend belichtet, so ist die Lähmungszeit etwa um 30 sec kürzer als bei Belichtung mit Einzelreizen (Abb. 2). Die Lähmungszeit wird demzufolge durch den Energie-

bedarf des tätigen Gewebes oder den Arbeitsumsatz beeinflußt, der bei Einzelbelichtung kleiner als bei intermittierender Reizung ist.

Die Korrelation der Lähmungszeit zur Höhe des Blutzuckerspigels ist nicht so ausgeprägt, wie wir es bei den Anoxieversuchen beobachtet haben. Durch eine Hypoglykämie von 25—35 mg-% Blutzucker wird die Lähmungszeit von 2—3 min auf 30—35 sec reduziert (Abb. 3). Eine Blutzuckererhöhung auf über 300 mg-% durch intravenöse Injektion 20%iger Glucoselösung führt zu keiner so großen Veränderung der Lähmungszeit. Sie wird im Vergleich zu derjenigen bei normaler Stoffwechsellage nur um 20—30 sec verlängert (Abb. 3). Die Differenz ist am größten bei Belichtung mit Einzelreizen, da hierdurch der Tätigkeitsumsatz am niedrigsten gehalten wird.

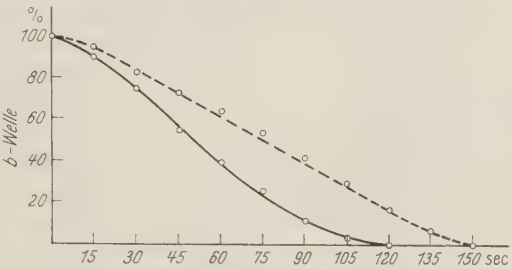


Abb. 2. Abhängigkeit der Lähmungszeit des ERG nach Ischämie von der Belichtungsfolge. Abszisse: Lähmungszeit in Sekunden. Ordinate: Höhe der b-Welle in Prozenten zum Ausgangswert. ——— Intermittierende Belichtung (Frequenz 2,5/sec); ---- Einzelreize alle 15 sec: Leuchtdichte 10000 asb.

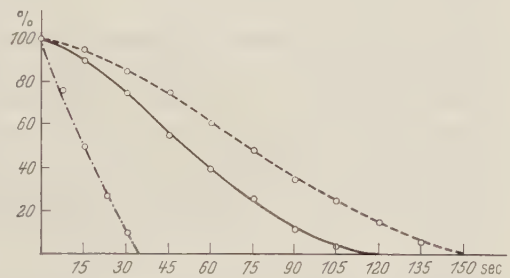


Abb. 3. Lähmungszeit des ERG vom Kaninchen nach Ischämie bei verschieden hohem Blutzuckerspiegel. Abszisse: Lähmungszeit in Sekunden. Ordinate: Höhe der b-Welle in Prozenten zum Ausgangswert. Intermittierende Belichtung der Retina (2,5/sec). Leuchtdichte 10000 asb. ——— Normaler Blutzuckerspiegel; ---- Hyperglykämie; —•—•— Hypoglykämie

2. Lähmungszeit nach Anoxie mit sekundärer Ischämie. Bei Stickstoffbeatmung des Kaninchens ist die Lähmungszeit wesentlich länger als nach intraocularer Druckerhöhung. Jedoch ist hierbei zu bedenken, daß sich eine „reine" Anoxie, bei der die Nähr- und Spülfunktion des Blutes erhalten bleibt und lediglich die Atmungsfunktion unterbrochen ist, nur für etwa 2 min aufrechterhalten läßt. Wird das Tier länger mit Stickstoff beatmet, so kommt es zum Versagen der vegetativen Zentren und damit zum Kreislaufkollaps. Zu den Folgen einer Anoxie gesellen sich dann noch die der Ischämie hinzu.

Unter *normaler Stoffwechsellage* beträgt die Lähmungszeit 13—16 min; mit Erlöschen der b-Welle tritt ein negatives Potential auf, das nach Granit die resistenteste Komponente des ERG darstellt. Die Lähmungszeit wird *durch die Reizfolge ebenso beeinflußt*, wie wir es nach intraocularer

Ischämie gesehen haben. Wird z. B. das Auge nur alle 15 sec mit einem kurzen Einzelreiz belichtet, so ist das ERG erst nach 18—20 min völlig ausgelöscht, während bei intermittierender Belichtung bereits nach 13—16 min keine Potentiale mehr nachzuweisen sind (Abb. 4). Der Energieumsatz der Retina wird somit von der Reizfolge gesteuert — er ist um so größer, je häufiger die Netzhaut belichtet wird.

Unter diesen Bedingungen ist auch die *Lähmungszeit vom Blutzuckerspiegel abhängig*. Wird durch intravenöse Glucoseinjektion eine Hyper-

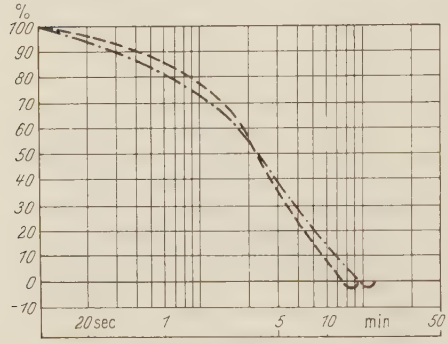


Abb. 4

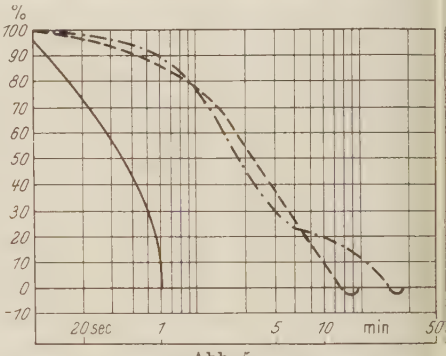


Abb. 5

Abb. 4. Verhalten der b-Welle beim Kaninchen nach Anoxie mit sekundärer Ischämie durch Stickstoffbeatmung bei verschiedener Reizfolge. Abszisse: Lähmungszeit in Sekunden und Minuten. Ordinate: Höhe der b-Welle in Prozenten zum Ausgangswert. – – – – Intermittierende Belichtung (Frequenz: 2,5/sec, Leuchtdichte 10000 asb.); – • – • – Einzelreize alle 15 sec

Abb. 5. Höhe der b-Welle beim Kaninchen nach Stickstoffbeatmung bei verschieden hohem Blutzuckerspiegel. (Intermittierende Belichtung 2,5/sec, Leuchtdichte 10000 asb.) Abszisse: Lähmungszeit in Sekunden und Minuten. Ordinate: Höhe der b-Welle in Prozenten zum Ausgangswert. – – – – Normaler Blutzuckerspiegel; – • – • – Hyperglykämie; ——— Hypoglykämie

glykämie von 300—340 mg-% erzeugt, so ist die Lähmungszeit annähernd um das Doppelte verlängert und beträgt 28—33 min (Abb. 5). Das umgekehrte Verhalten läßt sich durch eine Hypoglykämie auslösen. Verständlicherweise ist die Zeit bis zum Erlöschen der Retinapotentiale vom Grad der Blutzuckersenkung abhängig und im hypoglykämischen Schock mit 60 sec Dauer am kürzesten. Sie entspricht damit der Lähmungszeit des Elektroencephalogramms bei normaler Stoffwechsellage (Papst). Die Höhe des Blutzuckerspiegels hat somit eine Verlängerung oder Verkürzung ihrer Zeiten zur Folge.

Besprechung

Vergleichen wir die Lähmungszeit des ERG nach intraocularer Druckerhöhung und Stickstoffbeatmung, so besteht ein auffallend großer Unterschied (Tabelle). Bei gleicher Reizfolge und normaler Stoffwechsellage beträgt sie nach Stickstoffbeatmung 13—16 min und wird

Tabelle. *Lähmungszeit des ERG beim Kaninchen nach Ischämie durch intraoculare Druckerhöhung und nach Stickstoffbeatmung*

Blutzuckerspiegel und Belichtungsfolge	Lähmungszeit nach intraocularer Druckerhöhung sec	Stickstoffbeatmung min
Normaler Blutzucker	115—125	13—16
Hypoglykämie	30—40	1
Hyperglykämie	145—155	28—33
Intermittierende Belichtung (2,5/sec)	115—125	13—16
Einzelbelichtung (alle 15 sec) . . .	145—155	18—20

durch intraoculare Druckerhöhung auf 115—125 sec reduziert. Als Ursache für diese Diskrepanz ist der Blutgehalt der Netz- und Aderhaut anzusehen, der in beiden Versuchsanordnungen verschieden groß ist. Während bei Stickstoffbeatmung des Kaninchens zunächst im wesentlichen nur die Sauerstoffversorgung durch das Blut unterbrochen wird und die Nähr- und Spülfunktion erhalten bleibt, kommt es nach etwa 2 min zum Kreislaufkollaps und damit zum Aufhören der Blutzirkulation. Es wird dadurch zwar die Zufuhr von Nährstoffen und der Abtransport von Stoffwechselendprodukten fast ganz eingeschränkt, der Blutgehalt der Netz- und Aderhautgefäße bleibt jedoch im wesentlichen unverändert. Die Lähmungszeit wird demzufolge durch die noch anfangs vorhandene, ernährende und spülende Funktion des Blutes und vor allem durch den Blutgehalt der Netz- und Aderhautgefäße bestimmt. Im Vergleich zum letzten Faktor ist hierbei die Bedeutung der Spülfunktion klein, da es bereits nach etwa 2 min zum Erliegen der Blutzirkulation kommt und sich zu den Folgen einer Anoxie diejenigen einer Ischämie hinzugesellen. *Der relativ hohe Energievorrat ist somit weitgehend durch den Blutgehalt der Netz- und Aderhaut bedingt.*

Die Aderhaut ist mit ihren großen und mittleren Gefäßen sowie der Choriocapillaris der blutreichste Teil des Auges. Sie besteht aus einem vielfach anastomosierenden Gefäßnetz sowie aus Fibrillen, Bindegewebszellen und Chromatophoren in den Intervascularräumen. Ihre Grundsubstanz tritt an Masse gegenüber den Gefäßen sehr zurück. Dagegen enthält beim Kaninchen nur der mit den markhaltigen Nervenfasern versehene Teil der Netzhaut Gefäße, die die Nervenfaserschicht nicht überschreiten. Der Unterschied zwischen dem Blutgehalt der Aderhaut und Netzhaut ist demzufolge sehr groß, so daß *die Blutmenge des Netzhautkreislaufes nur ein Bruchteil des chorioidalen Gefäßsystems beträgt. Die Aderhaut besitzt dadurch einen Vorrat an energieliefernden Substanzen, der um ein Vielfaches größer ist als derjenige der Netzhaut.* Ihre wichtigste Aufgabe ist die Ernährung der Netzhaut, und zwar vorwiegend der Receptoren, die der Choriocapillaris am nächsten liegen.

Nach intraocularer Ischämie liegen dagegen andere Verhältnisse vor. Durch kontinuierliche Druckerhöhung wird das Blut aus den Netz- und Aderhautgefäßen herausgepreßt, so daß die Netzhaut dicht an die Sklera angedrückt wird. Die Lähmungszeit gibt uns dann über den Energievorrat des Gewebes Auskunft. Er ist im Vergleich zu den Energiereserven, die wir durch die Lähmungszeit nach einer Anoxie erfaßt haben, sehr klein und beträgt nur $^1/_7$ des gesamten Energievorrates. Auch hierdurch wird wiederum die Bedeutung der Aderhaut für die Ernährung der Retina unterstrichen.

Ein weiterer Beweis hierfür ist die *Abhängigkeit der Lähmungszeit vom Blutzuckerspiegel.* So wird z. B. die Lähmungszeit nach Stickstoffbeatmung durch eine intravenöse Glucoseinjektion um das Doppelte und nach intraocularer Ischämie nur um etwa 30 sec verlängert. *Durch die Hyperglykämie werden also vorwiegend die Energiereserven der Aderhaut vergrößert.* Die Energiespeicherung der Netzhaut ist demgegenüber verschwindend klein, eine Diskrepanz, wie wir sie zunächst nicht erwartet haben.

Anders liegen die Verhältnisse nach Blutzuckersenkung. Hier resultiert in beiden Versuchsreihen eine eindeutige Verkürzung der Lähmungszeit. In der Hypoglykämie wird sie bei Stickstoffbeatmung von 13 bis 16 min auf 60 sec und bei intraocularer Ischämie von 115—125 sec auf 30—40 sec reduziert. Die Lähmungszeiten werden damit weitgehend einander angeglichen, und die bei normaler Stoffwechsellage festgestellten Unterschiede sind hierbei nicht mehr vorhanden. Bedenkt man, daß *durch die Hypoglykämie die Nährfunktion des Blutes fast vollständig unterbunden wird*, so zeigt diese Gegenüberstellung besonders deutlich ihre Bedeutung für die Lähmungszeit auf. Die noch vorhandene Differenz zwischen den beiden Lähmungszeiten von 20—30 sec dürfte wahrscheinlich durch die bei den Anoxieversuchen anfangs erhaltene Spülfunktion und durch die zusätzlichen Energiereserven der Erythrocyten bedingt sein. Berücksichtigt man dies, so stimmen unsere Ergebnisse recht gut mit den Untersuchungen von Opitz und Schümann überein. Sie konnten nachweisen, daß die Lähmungszeit des Cornealreflexes durch eine Anämie um etwa 12,2 sec verkürzt und durch eine Polyglobulie um 16,7 sec verlängert wird. Die Lähmungszeit wird somit durch die Konzentration der im Gewebe befindlichen Erythrocyten um etwa 15 sec verändert. Die in unseren Untersuchungen gefundenen Zeitunterschiede von 20—30 sec stehen diesem Wert sehr nahe. *Die im Gewebe liegenden Erythrocyten scheinen somit neben der Nährfunktion des Blutes einen Einfluß auf die Lähmungszeit und auf die Erhaltung der Struktur des Gewebes auszuüben.* Wie Opitz bereits vermutet hat, ist diese lebenserhaltende Eigenschaft sicher anaerob, da die geringen Reserven an Sauerstoff bei den beobachteten Zeitunterschieden längst

verbraucht sind und das Hämoglobin vollkommen reduziert ist. Wieweit das Hämoglobin selbst oder andere Faktoren dabei eine Rolle spielen, kann durch diese Untersuchungen nicht entschieden werden.

In einer weiteren Versuchsreihe haben wir nachgewiesen, daß die *Lähmungszeit* nicht nur von dem Energievorrat, sondern auch *von der Reizfolge abhängt.* Wird die Netzhaut intermittierend belichtet, so ist sie etwas kürzer als bei Einzelbelichtung. *Es wird hierdurch der Energiebedarf des tätigen Gewebes gering beeinflußt und der Arbeitsumsatz gesteuert.* Beide sind bei intermittierender Belichtung größer als nach Einzelbelichtung. In diesem Sinne spricht auch die von Meesmann gefundene 50%ige Verminderung des Sauerstoffverbrauchs bei schwacher Belichtung des Auges. Die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs ist allerdings bedeutend größer als die in unseren Versuchen nachgewiesene Reduktion des durch die anaerobe Glykolyse gewonnenen Energieumsatzes. Beide Versuche zeigen jedoch, daß der Tätigkeitsumsatz der Retina auch von der Belichtung bestimmt wird.

Zusammenfassung

Beim Kaninchen wird die Lähmungszeit des Elektroretinogramms nach intraocularer Druckerhöhung und nach Stickstoffbeatmung bestimmt. Die Versuche ergeben, daß die Lähmungszeit nicht nur von der Ischämie und Anoxie, sondern auch vom Blutzuckerspiegel und der Belichtungsfolge abhängig ist. So wird die Lähmungszeit durch Hyperglykämie verlängert und durch Hypoglykämie verkürzt. Im Vergleich zur Einzelbelichtung wird sie durch intermittierende Lichtreize reduziert.

Für den Unterschied der Lähmungszeit nach intraocularer Druckerhöhung und Stickstoffbeatmung wird der verschieden große Blutgehalt der Netz- und Aderhaut beider Versuche angesehen. Hierbei besitzt die Aderhaut durch ihren Gefäßreichtum den prozentual größten Vorrat an energieliefernden Substanzen, während die Energiereserven des Gewebes nur eine untergeordnete Rolle spielen dürften. Sie werden im wesentlichen gebildet durch die Nährfunktion des Blutes (Glucose) und in geringem Maße durch die im Gewebe liegenden Erythrocyten. Der Energieumsatz wird außerdem von der Reizfolge beeinflußt, wofür die Differenz der Lähmungszeit bei Einzel- und intermittierender Belichtung spricht.

Literatur

Battelli, F.: Influence des différents composants du sang sur la nutrition des centres nerveux. I. Action de l'eau, des sels inorganiques et du glucose. J. Physiol. (Paris) **6**, 993 (1900).

Cannon, W. B., and J. R. Burkett: The endurance of anemia by nerve cells in the myastenic plexus. Amer. J. Physiol. **32**, 347—357 (1913). Zit. nach Opitz u. Schümann.

D'Etechepare, S.: J. physiol. exp. **4**, 287 (1824).
Granit, R.: Sensory mechanismus of the retina. London 1947.
Hall, F. G.: Interval of useful consciousness at various altidudes. J. appl. Physiol. **1**, 490—495 (1949).
Meesmann, A.: Weitere Untersuchungen über die Blutumlaufzeit und den Sauerstoffverbrauch des Kaninchenauges. Heidelb. Ber. **49**, 268—277 (1932).
— Weitere experimentelle Untersuchungen über die antagonistische Innervation des Ciliarmuskels. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **58**, 51—54 (1953).
Opitz, E., u. M. Schneider: Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. Ergebn. Physiol. **46**, 125—260 (1950).
—, u. W. Schümann: Einfluß von Anämie und Polyglobulie auf die reversiblen Wirkungen totaler Ischämie am Kaninchengehirn. Pflügers Arch. ges. Physiol. **253**, 459—476 (1951).
Papst, W.: Das Elektroretinogramm und das Elektrocorticogramm des Kaninchens bei Hypoglykämie und Anoxie. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **157**, 122 bis 139 (1955).
— Der Erholungsverlauf des Elektroretinogramms nach intraocularer Ischämie und seine Beeinflussung durch Hypoglykämie. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 52—59 (1957).
— Klinische Erfahrungen mit der Flimmer-Elektroretinographie. Acta Fac. Med. Univ. Brunensis. Elektroretinographie **4**, 305—312 (1959).
—, u. J. Heck: Die Bedeutung des Glykogengehalts der Netzhaut für ihre Wiederbelebungszeit. Bibl. Ophthal. **48**, 196—201 (1957).
Wetzig, P., and P. E. D'Amour: Effects of polycythemia and of carrot diet on resistance to anoxia. Amer. J. Physiol. **140**, 304—307 (1943).

Doz. Dr. W. Papst, Dr. K. Echte,
Universitäts-Augenklinik, Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 337—347 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik
und dem Institut für experimentelle Ophthalmologie Bonn
(Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Die Latenzzeit (retino-occipital) beim Menschen bei Reizung mit energiegleichem verschiedenfarbigem Licht*

Von

H. Laue

Mit 7 Textabbildungen

Unter Latenz- oder Überleitungszeit versteht man die Zeit, die für die Fortleitung der Erregung vom Auge über die einzelnen Schaltneurone der Sehbahn bis zum Sehzentrum verstreicht. Dabei dient als Kriterium einerseits das Elektroretinogramm, andererseits das Elektroencephalogramm. Solche Messungen waren bisher beim Menschen nur in einzelnen Fällen durchführbar. Eine verbesserte Technik hat aber nunmehr den Weg vom elektrophysiologischen Experiment zur klinischen Anwendung eröffnet.

Methode

Eine eigene Photostimulations-Einrichtung (Laue 1958) hat die Untersuchungen mit energiegleichen weißen und farbigen Lichtreizen ermöglicht (Abb. 1). Als Lichtquelle dient dabei eine Xenon-Hochdrucklampe hoher Leuchtdichte und Bogenkonstanz, deren Tageslicht-ähnliches Spektrum auch bei Änderung der Lichtleistung gleichbleibt. Die verschiedenen Spektralbereiche werden mittels Interferenz-Linienfilter erzeugt, die Angleichung der Lichtenergie wird durch Neutralgraufilter erreicht. Ein Teil des Lichtstrahles dient der Registrierung, der Impuls einer Hochvakuum-Photozelle wird von einem zweistufigen Vorverstärker mit nachfolgender Gegentaktausgangsstufe aufgenommen.

Sämtliche Registrierungen sind bei einem Papierablauf von 100 –200 mm/sec auf einem RC-gekoppelten Verstärker (EEG — Schwarzer, Alfeld a. d. Leine) erfolgt, Eingangswiderstand 2—5 MΩ, versuchsweise auch 15 MΩ.

Ein elektronischer Impulsgenerator, bestehend aus Stimmgabel-stabilisiertem Sinusgenerator und asymmetrischen Multivibrator-Untersetzerstufen, reproduziert die Zeitvergleichsmarke der Frequenz 5—10 msec mit einer Genauigkeit von 10^{-4}. Zur Bereitstellung der notwendigen Steuerleistung für das Drehmagnet-Schreibwerk dient eine zusätzlich in den Elektroencephalographen eingebaute symmetrische Gegentaktendstufe, an deren Eingänge der Photozellenverstärker und der Zeitmarkengenerator angeschlossen sind.

Der Zentralverschluß der Stimulations-Einrichtung erlaubt Zeiteinstellungen von 1—0,005 sec, letzterer ist der Vorzug gegeben worden.

Den optischen Reizen ist ein Lichtstrom von 2 bis $1{,}7 \cdot 10^{-2}$ W zugrunde gelegt worden. Durch Änderung der Stromstärke der Xenon-Hochdrucklampe, des Graukeilstandes und der Neutralgraufilter kann unter Kontrolle eines Strahlungs-

* Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Thermoelementes die Lichtintensität so geändert werden, daß bei der Untersuchung verschiedener Spektralbereiche die gleiche Energie der Lichtreize gewährt ist. Neben weißem Licht sind energiegleiche Spektralbereiche λ_{max} 479 mμ blau,

Abb. 1. Photostimulations-Einrichtung

538 mμ grün, 585 mμ gelb, 641 mμ rot benutzt worden (vgl. Laue 1960). Das gesammelte Licht des annähernd parallelen Lichtbündels gelangt in ein periskopisches Ocular (25 ×). In dieses schaut die Versuchsperson monocular, wobei der Eindruck einer fast homogenen vollständigen Ausleuchtung entsteht (Maxwell-view). Das andere Auge ist lichtdicht abgedeckt. Eine Kinnstütze und Stirnhalterung sorgen für gleichbleibenden Abstand zum Ocular und bestmögliche Entspannung der sitzenden Versuchsperson. Eine Blende unmittelbar vor dem Ocular, vermeidet, daß indirektes Licht das Auge treffen kann. Zwischen jede Belichtung ist ein Intervall etwa 5-minütiger Dunkeladaptation eingelegt worden. Alle Untersuchungen wurden im dunklen Raum vorgenommen.

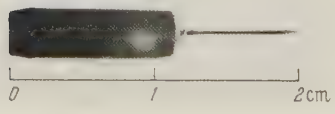


Abb. 2

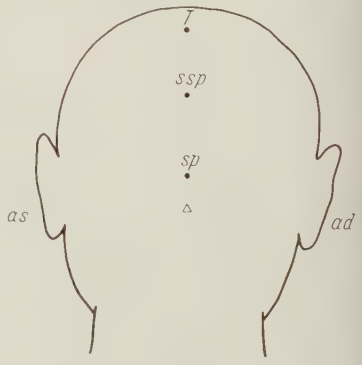


Abb. 3

Abb. 2. Nadelelektrode, Länge 8 mm

Abb. 3. Lage der occipitalen Elektroden: *sp* 2 cm oberhalb protub. occipit.; *ssp* 7 cm oberhalb protub. occipit.; *T* Erde; *ad* rechtes Ohr; *as* linkes Ohr

Das positive Potential des Elektroretinogramms wurde mit Hilfe einer entsprechend großen Corneo-Skleralschale mit Lidsperrer nach Henkes, Firma Müller, Wiesbaden, aufgenommen. Das negative Potential wurde mittels einer Nadelelektrode in der Haut unterhalb des schläfenseitigen Lidwinkels abgeleitet (Abb. 2).

Das Elektroencephalogramm wurde meistens mit Nadelelektroden registriert. Klebeelektroden führten zu den gleichen Ergebnissen. Erstere haben den Vorteil, daß sie rasch umgesetzt werden können, falls durch eine Gefäßnähe Artefakte auftreten. Das elektrische Projektionsfeld des Sulcus calcarinus und des Cuneus läßt sich optimal in der Mittellinie 2 und 7 cm oberhalb des Inions ableiten (Abb. 3). Um eine möglichst hohe Amplitude der Aktionspotentiale zu erzielen, ist der Ableitung zum Ohr der Vorzug gegeben worden. Dabei ist zu den beiden Punkten der Mittellinie jeweils das rechte und das linke Ohr in Beziehung gesetzt.

Ergebnisse

Insgesamt sind 76 Versuchspersonen mit normalem Farbensinn im Alter von 16—69 Jahren untersucht worden[1]. Davon zeigten 48 Versuchspersonen spezifische Aktionspotentiale (vgl. Ref. Laue 1958). Bei 785 Stimulationen fanden sich im Elektroencephalogramm 446 deutliche Antworten.

Weder das Alter der Versuchspersonen, noch das Sehvermögen, das 1,0—0,05 betrug, steht in Beziehung zu einer mehr oder weniger deutlichen oder fehlenden elektrophysiologischen Antwort auf den Lichtreiz hin. Selbst Amblyopien mit einem Sehvermögen von 0,05 lassen hohe occipitale Aktionspotentiale nach Lichtreizung zu. Das charakteristische Bild einer elektrophysiologischen Antwort auf einen definierten Lichtreiz hin, gibt die Abb. 4 wieder: Das Elektroretinogramm ist aus der oberen Registrierung ersichtlich. Im occipitalen Elektroencephalogramm ist auffällig die hohe biphasische Welle, die eine spezifische elektrophysiologische Antwort auf den Lichtreiz hin darstellt. Sie zeigt sich bipolar über dem Inion und mit höherer Amplitude monopolar, sowohl bei einer Zeitkonstante 0,3, Grenzfrequenz 200, als auch bei der Zeitkonstante 0,1 oder 1,0 entsprechender Grenzfrequenz. Diese biphasische spitze Welle ließ sich weder bei einer Ableitung oberhalb des Vertex, noch frontal, temporal oder am Nacken beobachten. Unter Umständen kam eine Lidschlußreaktion zur Darstellung, immer aber erst 100 msec nach Beginn des Lichtreizes und nach Einsetzen der spezifischen occipitalen Aktionspotentiale. Muskelpotentiale oder Elektrodenartefakte ließen sich wegen ihrer charakteristischen Form sicher ausschließen. Auch kann es sich nicht um eine „spontane" Photo-Myoklonus-Respons (PMR) im Sinne von Ganglberger (1959) handeln. Sie zeigt sich in Artefakten myogener Polyspikes, die nur bei geschlossenen Lidern, besonders infolge von 8—12 Lichtblitzen/sec, auslösbar sind. Wenngleich große Differenz hinsichtlich der Latenz des Auftretens besteht,

[1] Dank gebührt Fräulein Hetty Richter, medizinisch-technische Assistentin, für ihre sorgfältige Mitarbeit.

so ist doch die Form derselben so unterschiedlich und eindeutig, daß eine Verwechslung schwerfällt. Im übrigen war selbst bei entsprechenden Lichtreiz-Serien bei allen von mir untersuchten Personen keine Myoklonie oder auch nur vegetative Reaktion festzustellen oder subjektiv empfunden. Die mechanische Auslösung des Zentralverschlusses der Photostimulations-Einrichtung kann nicht als Fehlerquelle in Betracht kommen. Wäre die occipitale Antwort nur eine fortgeleitete große b-Welle des Elektroretinogramms, dann enthielten die occipital abgeleiteten Aktionspotentiale eine Zeitkonstante, die zur Erniedrigung

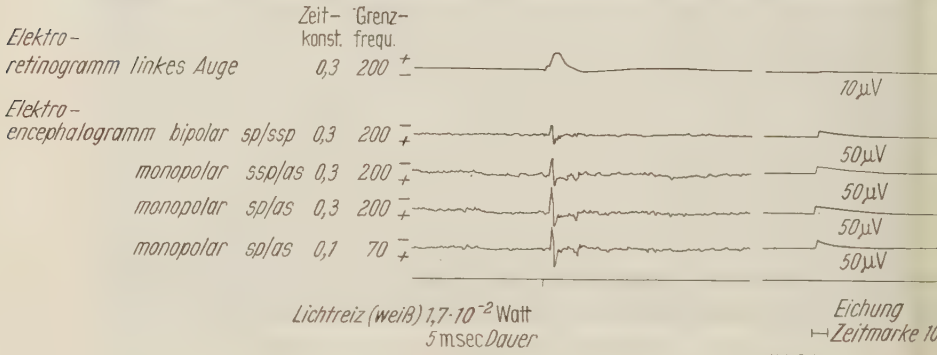


Abb. 4. ERG und occipitales EEG bei Reizung mit weißem Licht

und nicht zur Erhöhung der Amplitude führen würde. Gerade die spitze biphasische Welle sehr hoher Amplitude ist aber die Regel. Es liegt sicher nicht an Stellungsänderungen des Bulbus, die zum fehlenden oder deutlichen Auftreten der occipitalen Potentiale führen, denn selbst höhere Amblyopien ohne feste Fixation haben regelmäßige Antworten gezeigt. Es scheint eine Abhängigkeit vom Belastungswiderstand zu bestehen. Bei hohem Hautwiderstand zeigte sich am besten die Potentialform der spitzen Welle, daneben allerdings nur ein Niederspannungs-EEG. Die größte Annäherung an Amplitude und Original-Kurvenform der Meßspannung erreicht man, wenn der Verbraucherstrom der Registriereinrichtung möglichst gering ist.

Die zeitliche Auswertung erfolgte vom Beginn des registrierten Lichtreizes an. Zur Beurteilung der Latenzzeit (retino-occipital) diente der Beginn des b-Potentials im Elektroretinogramm und die erste deutliche Deflexion der spezifischen Aktionspotentiale des Gehirns. Die Form der Aktionspotentiale ließ sich durch Amplituden- und Frequenzmessung vergleichen. Der Ablesefehler betrug höchstens $\pm 2{,}5$ msec. Die Auswertung erfolgte am einzelnen Kurvenbild. Die Streuung wurde logarithmisch bestimmt. Im einzelnen ergab sich für den Beginn der b-Welle im Elektroretinogramm eine konstante Latenzzeit von 24 msec (retinale Zeit). Seitens der occipitalen Antwort im Elektroencephalogramm ist

die biphasische Welle anfangs negativer Deflexion charakteristisch. Um die Art dieser Aktionspotentiale herauszuheben, ist in Analogie zum Initialkomplex beim Tier (vgl. Laue 1958) zum Unterschied gegenüber nachfolgenden veränderlichen Wellenformen die biphasische Welle als Initialphase bezeichnet (Abb. 5). Sie kann wegen ihres regelmäßig gleichförmigen Auftretens als spezifische Antwort auf den Lichtreiz hin gelten. Diese Initialphase beginnt zumeist mit einer negativen Deflexion, I_1, im Mittel 64 msec nach Beginn des Lichtreizes bei einer maximalen Streuung von $\pm$ 13 msec. Fast 40% der Fälle zeigen noch vorher eine positive Auslenkung, I_0, einer Amplitude von 20—30 μV. I_0 setzt im Mittel 54 msec nach Lichtreizbeginn ein mit einer Streuung von $\pm$ 5 msec, spielt aber im Unterschied zum Tier (Laue 1958) wegen seines nicht ständigen Auftretens als klinisches Kriterium keine Rolle. Auffallend hoch ist der negative Kulminationspunkt, I_2, einer Amplitude bis zu 200 μV, der einen Mittelwert von 78 msec und eine Streuung von $\pm$ 13 msec aufweist. Ihm folgt die spitze positive Auslenkung I_3 mit einer Latenzzeit von 96 msec bei einer Streuung $\pm$ 11 msec, wobei die Amplitude bis zu 150 μV beträgt, bezogen auf die isoelektrische Linie. I_4, im Mittel 117 msec nach Lichtreizbeginn, mit einer maximalen Streuung von $\pm$ 10 msec stellt das Ende der Initialphase dar.

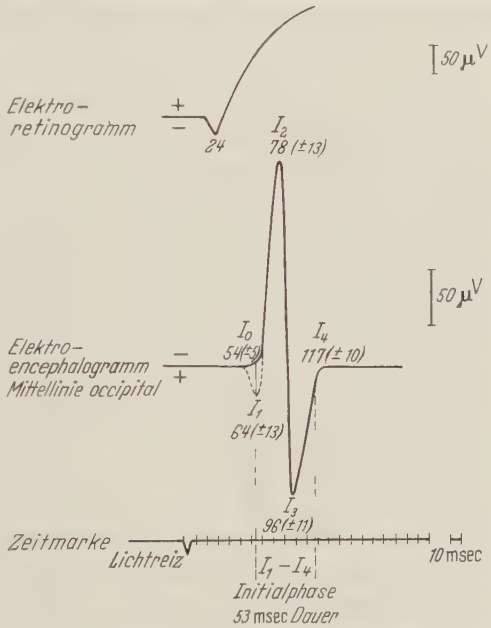


Abb. 5. Schematische Darstellung des Beginns der b-Welle des ERG und der Initialphase der occipitalen Aktionspotentiale mit Angabe von Mittelwert und Streuung

Das regelmäßige Auftreten der biphasischen Welle mit den Meßwerten I_1—I_4 (53 msec) erlaubt die Bezeichnung Initialphase insbesondere, da die folgenden Wellen nicht eindeutig zu bewerten sind und keine spezifischen Aktionspotentiale auf den Lichtreiz hin darzustellen scheinen. Während beim Tier dem Initialkomplex einige sich dem Grundrhythmus annähernde Wellen folgten, kann beim Menschen in einem Zeitraum bis zu 370 msec eine Nachphase beobachtet werden, die vorwiegend negative Spitzen und spitze Wellen aufzeigt. Selbst bei

ausgeprägter Initialphase kann aber diese Nachphase gänzlich fehlen, so daß sie als verwertbares Kriterium keine Anwendung finden kann.

Verschiedene Zeitkonstantenwahl, 1,0—0,3 mit den entsprechenden Grenzfrequenzen, ergaben keine verwertbare Latenzzeit- und Formänderung der Initialphase. Bei gleicher Reizfarbe und -dauer kommen schon natürliche Unterschiede auch bei der gleichen Versuchsperson vor, besonders Variationen der Amplituden, Latenzzeitdifferenzen lagen aber immer innerhalb der gefundenen Streuung. Bei Belichtung eines Auges zeigten die Latenzzeiten beider occipitaler Hemisphären keinen als signifikant nachweisbaren statistischen Unterschied hinsichtlich der Meßpunkte der Initialphase. In einzelnen Fällen war die Latenzzeit der kontralateralen Hemisphäre bis zu 5 msec kürzer.

Es wurde auch geprüft, ob die Gabe eines Stimulans (Cardiazol-Coffein, Euphyllin, Katovit) einen Einfluß auf die Auslösbarkeit der occipitalen Antwort hat. Ebenso wurde die Bedeutung von Sedativa (Quadro-Nox, Miltaun, Luminal) untersucht. Es zeigte sich bei der gleichen Versuchsperson jeweils weder eine Änderung der Initialphase noch der Latenzzeiten (Abb. 6). Bei einzelnen Versuchspersonen ließ sich allerdings unter Umständen mit einem Stimulans oder Sedativ eine spezifische occipitale Antwort auf einen Lichtreiz hin provozieren, die vorher nicht auszulösen war. Es wurde immer beachtet, daß die Reizlichtenergie die gleiche war. Auch nach Hyperventilation wurde manchmal eine Initialphase gefunden, die vorher nicht vorhanden war. Die Reizlichtenergie, die variiert wurde zwischen 2 W bis $1{,}7 \cdot 10^{-2}$ W dürfte nicht die entscheidende Bedeutung für die Auslösbarkeit der occipitalen Aktionspotentiale haben, auch mit dem Stroboskop wesentlich niedrigerer Luftintensität konnten diese beobachtet werden. Es zeigte sich, daß jeweils bei der gleichen Versuchsperson ein Wechsel des Farbspektrums von λ_{max} 479—641 mμ bei gleicher Reizlichtenergie die Initialphase nicht beeinflußte, auch weißes Licht gleicher Energie führte zu demselben Ergebnis (Abb. 7). Der statistische Vergleich der Ergebnisse aller geprüften Personen ergab überdies für den jeweiligen Spektralbereich des Reizlichtes auch keinen Unterschied, der außerhalb der Streuung der Meßpunkte lag. Es folgert daraus, daß kurze verschiedenfarbige Lichtreize gleicher Energie eine gleiche Antwort des Sehzentrums hervorrufen. Dies gilt für Personen mit normalem Farbensinn (vgl. Untersuchungen am Kaninchen, Laue 1960). Bei einer retinalen Zeit von 24 msec (Beginn der b-Welle des ERG) und einer occipitalen Zeit (I_1 der Initialphase des EEG) von 64 msec nach Beginn des Lichtreizes ergibt sich eine retino-occipitale Latenzzeit von 40 msec, die sich allerdings unter Berücksichtigung der Streuung von I_1 bis auf 27 msec verkürzen kann. Würde man I_0 als Bezugswert annehmen, so resultierte $54 - 24 = 30$ msec als Überleitungszeit und unter Einbezug der Minus-

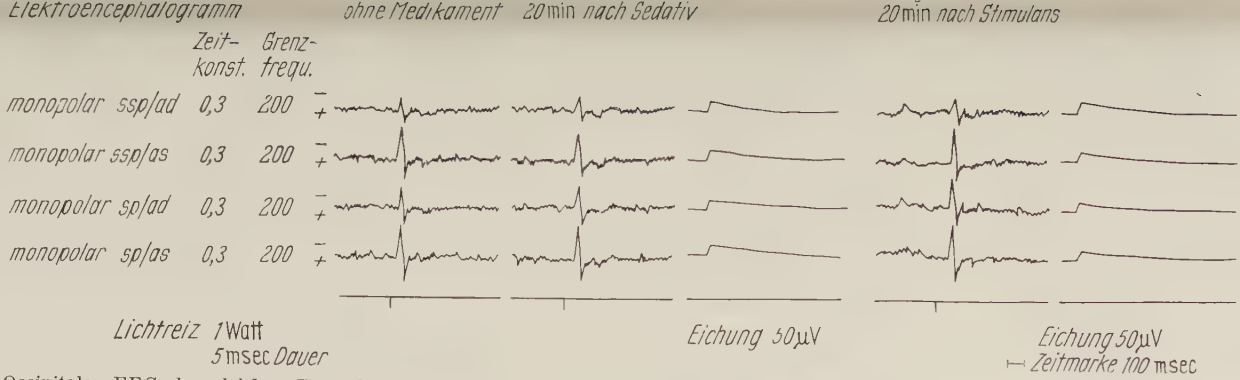


Abb. 6. Occipitales EEG der gleichen Versuchsperson ohne und mit medikamentöser Beeinflussung, bei Reizung mit weißem Licht. Sedativ (2 Tabletten Quadro-Nox), Stimulans (2 Tabletten Cardiazol-Coffein)

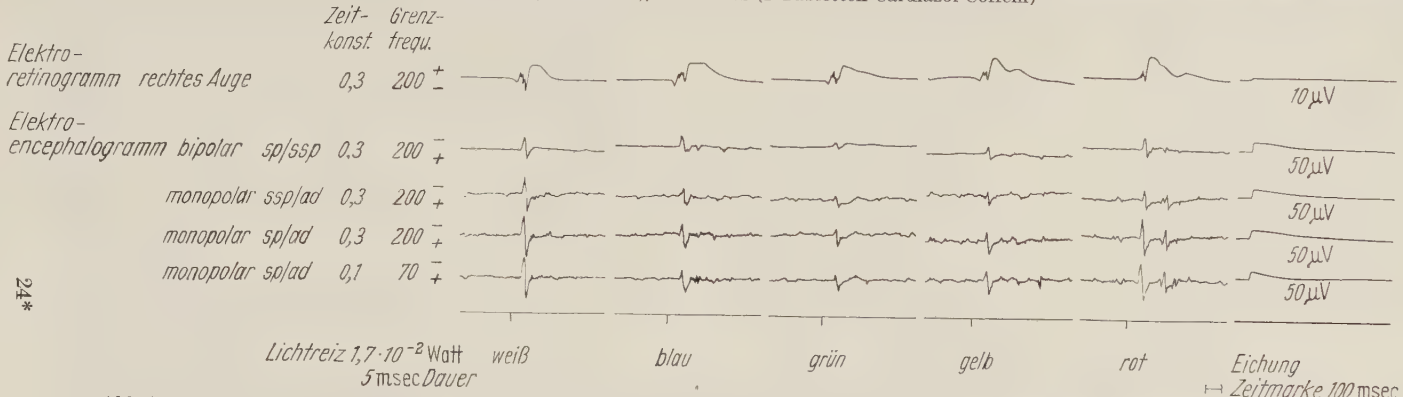


Abb. 7. ERG und occipitales EEG der gleichen Versuchsperson bei Reizung mit energiegleichem Licht verschiedener Spektralbereiche

streuung sogar 25 msec für den erwachsenen Menschen. Es kommt aber für klinische Untersuchungen nicht so sehr auf kürzeste gefundene Meßwerte an, als vielmehr auf Bezugspunkte, die am häufigsten auftreten. Das ist für I_1 der Initialphase der occipitalen Aktionspotentiale als Antwort des Sehzentrums auf einen Lichtreiz hin der Fall. Bei Untersuchungen des Farbensinns und der Sehbahn könnten solche Messungen Bedeutung erlangen. Die elektrophysiologische Methode ist verhältnismäßig einfach und der Untersuchungsgang für Patienten nicht unangenehm.

Besprechung

Bernhard (1940), Monnier u. Boehm (1947) begannen mit „postretinalen Zeitmessungen", die sich einerseits auf den Beginn der b-Welle des Elektroretinogramms bezogen und andererseits auf die Unterdrückung (réaction d'arrêt, blocking time) des α-Rhythmus infolge eines Lichtreizes. Die Ergebnisse waren aber nicht ermutigend (Monnier 1948), da sich eine mittlere Streuung von ± 50 msec fand, weil der Beginn der Unterdrückung des α-Rhythmus selten sicher zu bestimmen ist. Er stellt auch kein Kriterium einer Antwort des Sehzentrums dar. Grey Walter (1946) gab den Anstoß, stattdessen das Auftreten corticaler Potentiale auf den Lichtreiz hin zu werten. Als sich dann zeigte, daß diese Aktionspotentiale (evoked potentials, local on-effect) auch durch das Schädeldach abgeleitet werden können, war der Weg zur Beurteilung einer Antwort des Sehzentrums frei. Als Registrierinstrument dient der Elektroencephalograph oder der Kathodenstrahloscillograph. So beobachtete Monnier (1948) bei jeweils 3 Versuchspersonen eine corticale Zeit von 120 msec (± 25) und eine retino-corticale von 50 msec (± 15), bei anderen Messungen eine corticale Zeit von 108 msec (± 15) und eine retino-corticale Zeit von 48 msec (± 10).

Inzwischen sind verschiedentlich beim Menschen Latenzzeitmessungen mit Hilfe des Elektroretinogramms und -encephalogramms bzw. einer Kathodenstrahloscillographie durchgeführt worden, wobei zur Lichtreizung ein Stroboskop benutzt wurde. Als Meßwerte wurden immer der Beginn der b-Welle im Elektroretinogramm herangezogen, der bei meinen Untersuchungen 24 msec nach Beginn des Lichtreizes einsetzte. Seitens der occipitalen Antwort des Sehzentrums wurde das erste deutliche Aktionspotential gewertet, so daß als Vergleichsmaßstab meiner Ergebnisse der Meßpunkt I_0, 54 msec (± 5) nach Lichtreizbeginn gelten müßte.

Mit einer verbesserten Ableitungstechnik konnten Monnier und v. Berger (1952) eine retinale Zeit von 27 msec feststellen. Den über dem Inion in einzelnen Fällen abgeleiteten Aktionspotentialen wurden

zur Kennzeichnung die Buchstaben b—e gegeben. Der Beginn des positiven b-Potentials lag bei 35 msec, der Beginn der negativen Welle bei 57 (±5) msec nach Lichtreizung. Auch Laue und Monnier (1954) beobachteten die vorgenannten Potentiale im occipitalen Elektroencephalogramm. Der Beginn des b-Potentials setzte 40 msec nach dem weißen Lichtreiz des Stroboskops ein. Das b-Potential war aber nur bei bestimmten Versuchspersonen nachzuweisen, namentlich bei Kindern. Die retino-corticale Zeit betrug 10 msec. Sowohl in der Wellenform als auch hinsichtlich der anfangs kürzeren Latenzzeit unterscheiden sich diese Potentiale sehr von der Initialphase meiner occipitalen Ableitungen, die auch mit dem Reizlicht eines Stroboskops (Schwarzer) zu provozieren ist. Es ist naheliegend, einer retino-corticalen Zeit von 8—10 msec und kürzer wesentliche Bedeutung beizumessen, da ein kürzestmögliches Zeitmaß der Wirklichkeit am nächsten kommen dürfte. Es lassen sich aber zwei verschiedene Potentialformen als Antwort auf einen Lichtreiz hin ableiten, einmal das frühzeitig einsetzende b-Potential mit folgenden Grundrhythmus-ähnlichen Wellen regelmäßiger aber niedriger Potentialformen, zum anderen auf der Basis eines Niederspannungs-EEG hohe Aktionspotentiale charakteristischer Art wie die jetzt beschriebene Initialphase. Erstere von niedriger Amplitude (6,5—30 μV) lassen sich nur in einzelnen Fällen beobachten, letztere mit hoher Amplitude (150—200 μV) unter meinen Versuchsbedingungen in der Mehrzahl der Fälle.

Mit nicht näher beschriebenen Farbfiltern fanden Monnier und Dieterle (1954) eine Verkürzung der retinalen Zeit (rotes Licht 42 msec, violettes 34 msec) und eine Verlängerung der corticalen Zeit (rotes Licht 47, violettes 61 msec) bei sich verkürzender retino-corticaler Zeit von violett zu rot. Diese Ergebnisse sind schwerlich mit den meinigen zu vergleichen, da nicht energiegleiches Licht benutzt wurde. In 20% der Fälle beobachteten François, Stefens und Derouck (1954) nach Stroboskopreizung im Elektroencephalogramm ähnliche occipitale Potentiale wie Monnier, v. Berger und Laue 1952—1953, und bezeichneten sie mit den Buchstaben a—d, wobei a der seltenen ersten negativen Deflexion galt. Der Beginn des b-Potentials wird mit 35—45 msec nach Lichtreizung angegeben. In bezug auf die retinale Zeit von 10—15 msec wurde so eine ähnliche retino-corticale Zeit von 10—20 msec gemessen.

Gastaut (1949) leitete beim Menschen subcortical in einer Tiefe von 2,5 und 5 cm occipitale Elektroencephalogramme ab und beobachtete als häufigste erste Antwort auf einen Lichtreiz hin eine diphasische spitze Welle anfangs positiver Auslenkung. Auch die anfangs negative Spitze zeigte sich oft, je tiefer aber die Elektrode gesetzt war, desto häufiger war die erste Auslenkung positiv. Die Form der diphasischen Antwort war sehr ähnlich der von mir jetzt transcutan registrierten Initialphase.

Gastaut maß eine occipitale Zeit von 45 msec, eine retino-subcorticale von 5 msec (± 5).

Nicht ganz eindeutig waren die Ergebnisse von Cobb und Morton (1952), die occipital positive kleine Deflexionen nach 22—28 msec und breitere, konstantere positive Wellen 70—88 msec nach Reizung mit einer sehr hellen Gasentladungslampe beobachteten. Die Autoren messen letzterer Latenzzeit größere Bedeutung zu.

Beim schlafenden und wachenden neugeborenen Säugling fand Ellingson (1958) in 70—75% der Fälle nach Reizung mit dem Grass-Lichtstimulator PS—1 occipital elektroencephalographische Potentiale besonderer Art. Die anfänglich positive, höchstens 50 μV hohe, meist aber kleinere Welle fehlte häufig, sehr deutlich zeigte sich aber eine folgende diphasische spitze Welle bis 100 μV, die in ihrer Form manches Mal der von mir als Initialphase bezeichneten sehr ähnelt. Auch eine after-discharge in Form einer Serie zum Teil spitzer Wellen sich vermindernder Amplitude stellte sich oftmals ein. Im Mittel maß Ellingson als Latenzzeit bis zum Beginn der negativen Welle 190—200 msec, und deutete die lange Latenzzeit mit einer langsamen Reizleitung in den afferenten Fasersystemen. Mit zunehmendem Alter käme es dann zu einer Verkürzung der Überleitungszeit. Der Autor schließt dabei nicht aus, daß retinale und synaptische Faktoren auch eine Rolle mitspielten.

Zusammenfassung

Es wird eine Methode zur Messung der retino-occipitalen Zeit beim Menschen beschrieben, die einer wesentlichen Bereicherung diagnostischer Möglichkeiten für die Neuro-Ophthalmologie dienen kann. Zur bestmöglichen Beurteilung der spezifischen Aktionspotentiale dient eine Lichtreizung mit energiegleichen farbigen Einzelreizen. Die Methode hat den Vorteil, nicht nur wie bisherige Versuche in Einzelfällen, Ergebnisse zu zeitigen. Es wurde aufgezeigt, daß bei Personen mit normalem Farbensinn und intakter Sehbahn bei Anwendung energiegleicher Lichtreize keine signifikante Änderung der Latenzzeiten und Charakteristik für ERG, EEG und damit der retino-occipitalen Zeit in Erscheinung tritt.

Literatur

Bernhard, C. G.: Contributions to the neurophysiology of the optic pathways. Acta physiol. scand. **1**, Suppl. 1 (1940).

Cobb, W., and H. B. Morton: The human retinogram in response to high-intensity flashes. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **4**, 547—556 (1952).

Cobb, W. A.: On the form and latency of the human cortical response to illumination of the retina. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **2**, 104 (1950).

Ellingson, R. J.: Electroencephalograms of normal, full-term newborns immediately after birth with observations on arousal and visual evoked responses. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **10**, 31—50 (1958).

François, J., R. Stefens et A. Derouck: L'électro-rétino-encéphalographie en clinique ophtalmologique. Ann. Oculist. (Paris) **187**, 40—69 (1954).

Ganglberger, J. A.: Charakteristica und Bedeutung der „spontanen" Photo-Myoklonus-Respons (PMR). Wien. Z. Nervenheilk. **16**, 212—242 (1959).

Gastaut, H.: Enregistrement sous-cortical de l'activité électrique spontanée et provoquée du lobe occipital humain. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **1**, 205—221 (1949).

Laue, H.: Elektroencephalographische Antwort des Sehzentrums bei Lichtreizung. Ref. 7. Tagg Dtsch. EEG-Ges., Bad Nauheim, Okt. 1958.

— Zur Technik der Messung der retino-corticalen Zeit beim Kaninchen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 171—180 (1958).

— Die Latenzzeit (retino-thalamo-cortical) beim Kaninchen bei Reizung mit energiegleichem verschiedenfarbigem Licht. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **162**. 205—214 (1960).

—, u. M. Monnier: Latenz der retinalen, geniculo-thalamischen und occipitalen Aktionspotentiale bei Lichtreizung (Retino-corticale Zeit). Pflügers Arch. ges. Physiol. **259**, 231—240 (1954).

Monnier, M.: Mesure du temps rétino-cortical à partir des potentiels corticaux évoqués par stimulation lumineuse chez l'homme. Helv. physiol. Acta **6**, C 61—62 (1948).

— Retinal, cortical and motor responses to photic stimulation in man. J. Neurophysiol. **15**, 469—486 (1952).

—, et G. P. v. Berger: Les paramètres de la riposte du cortex occipital à la stimulation photique chez l'homme. Rev. neurol. **87**, 189—190 (1952).

—, et F. Boehm: Prüfung der Leistungsfähigkeit des optischen Systems durch kombinierte Elektroretinographie und Elektroencephalographie beim Menschen. Helv. physiol. Acta **5**, C 34—35 (1947).

—, et P. Dieterle: Le temps rétino-cortical chez l'homme. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **10**, 113—123 (1954).

Schaper, G.: Photic stimulation. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **9**, 357 (1957).

Walter, W. Grey, V. J. Dovey and H. Shipton: Analysis of the electrical response of the human cortex to photic stimulation. Nature (Lond.) **158**, 540—541 (1946).

Dr. med. H. Laue, Mannheim-Waldhof, Sandhoferstraße 8

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 348—357 (1961)

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Freiburg i. Br.

Neurophysiologische Grundlagen der optokinetischen Reaktion

Von

Alfred E. Adams

Mit 4 Textabbildungen

Jung und Baumgartner hatten erstmals 1955 ausführlich über mikrophysiologische Ableitungen einzelner Neurone des optischen Cortex berichtet[9]. Die damals beschriebenen 5 Reaktionstypen A—E dieser Neurone ließen erkennen, daß eine schon früher hypothetisch angenommene Homöostase der corticalen Erregungsvorgänge durch Mikroableitungen nachweisbar ist. Ferner war schon zu diesem Zeitpunkt erwogen worden, daß z. B. die simultane reziproke Hemmung der B- und D-Neurone Hinweise für spätere Untersuchungen mit bewegten oder gestalteten optischen Reizen geben könnte. Im Verlaufe weiterer Studien des Jungschen Arbeitskreises[4–7] zeigte es sich, daß drei dieser neuronalen Funktionselemente hinsichtlich bestimmter sinnesphysiologischer Vorgänge besonderes Interesse beanspruchen konnten. Es sind dies 1. die corticalen B-Neurone, die als Reaktionstyp den on-Neuronen der Netzhaut entsprechen und auf einen Lichtreiz nach 8—50 msec mit einer frequenten Primäraktivierung von 20 bis 80 msec Dauer reagieren. 2. die corticalen D-Neurone, die den off-Neuronen der Retina zugeordnet sind und die einen Lichtreiz mit einer primären Entladungshemmung der Größenordnung 80—200 msec beantworten, 3. die E-Neurone des optischen Cortex entsprechend den retinalen on-off-Neuronen, die sowohl auf „Licht an" als auch auf „Licht aus" reagieren, indem sie jeweils nach einer primären Hemmungsphase von 30—80 msec Dauer eine Aktivierungsphase der Größenordnung 100—200 msec erkennen lassen. Grüsser, dem wir einige bemerkenswerte Gesichtspunkte zur Korrelation mikrophysiologischer Befunde mit sinnesphysiologischen Phänomenen verdanken[6], hielt es für richtig anzunehmen, der Aktivierung von B- bzw. on-Neuronen entspreche „auf der subjektiven Seite" — anders ausgedrückt: in der Wahrnehmung — die Helligkeit der Sehdinge, der Aktivierung von D- bzw. off-Neuronen entspreche die Dunkelheit oder das Dunkle an den Sehdingen, während die E- bzw. on-off-Elemente hauptsächlich den aneinander grenzenden Hell-Dunkel-Unterschieden oder dem Konturensehen zugeordnet seien. Wir wissen nun leider nicht, in welchem Umfange die beim encéphale-isolé- bzw. beim cerveau-isolé-Präparat der Katze festgestellten Reaktionsmuster oder Erregungsgrößen auch am

intakten menschlichen Netzhaut-Hirnsystem anzutreffen sind. Noch weniger könnte man, streng genommen, über deren sinnesphysiologische Relevanz aussagen, wären nicht beim Menschen einige sensumotorische Funktionselemente bekannt, die man in gleicher oder zumindest gut vergleichbarer Art selbst bei relativ niederen Lebewesen wiederfindet und erst von daher genauer analysieren konnte[1, 2]. Die folgende Arbeit hatte zur Aufgabe, gleichsam auf einem methodischen Umwege über die Sensumotorik festzustellen, ob die im Tierexperiment gefundenen neuronalen Reaktionstypen des optischen Systems nach Maßgabe der Größenordnung ihrer Erregungsvorgänge geeignet sind, bestimmte optomotorische Reaktionselemente des Menschen zu bestimmen. Als Modell einer solchen optomotorischen Reaktion wählten wir für experimentelle Untersuchungen den optokinetischen Nystagmus. Dieses Reaktionsmuster hat — abgesehen von der genauen Registrierbarkeit — den Vorteil, daß es in bestimmten Grenzen definierbare Zusammenhänge mit den Reizbedingungen zeigt. Wir gingen zunächst von tierexperimentell festgestellten neuronalen Erregungsgrößen aus und versuchten, rechnerisch eine optokinetische Minimalreaktion zu bestimmen. Um diese hypothetische Nystagmusreaktion mit den wirklichen Verhältnissen zu vergleichen und in Beziehung zu setzen, wurden die Modalitäten des optokinetischen Nystagmus beim Menschen unter veränderlichen Reizbedingungen einer Analyse unterzogen, die gleichzeitig als Überprüfung der von Grüttner[8] 1939 mitgeteilten Ergebnisse dienen konnte. Dann wurden in definierter Weise optokinetische Reize mit Einzel- und Doppelblitzen gekoppelt, deren tierexperimentell bekannte Effekte am Einzelneuron zur Diskussion stehen.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an 8 gesunden Versuchspersonen (Vpn) durchgeführt. Zur Auslösung des optokinetischen Nystagmus diente ein wahlweise nach rechts oder links rotierendes Raster aus 24 senkrechten Lichtstreifen, die im abgedunkelten Raum aus einem radialen Abstande von 110 cm mittels einer Lichtquelle von 60 W auf eine weiße, halbzylindrische Blende projiziert wurden. Die Projektion der Streifenbreite und der dunklen Zwischenzonen betrug je 15 cm. Die Winkelgeschwindigkeit des Rasters war zwischen 4°35′ und 82°30′ stetig regelbar, die Helligkeit der Projektion in 8 Stufen zwischen 5000 und 40000 Lux. Einzel- und Doppelblitze wurden mittels eines Generators Vareclat II (Alvar Electronic) aus 30—40 cm Entfernung seitlich im Winkel von 45° in das Auge der Vpn gegeben; Blitzdauer 0,05 msec, Blitzenergie 0,25 Joule; Frequenz: Einzelblitz 3—50/sec, Doppelblitz 2—10/sec in Intervallen von 30—150 msec. Einzelblitze konnten ferner wahlweise on-, off- und on-off-synchron über eine Photozelle und eine transistorgesteuerte Relaisschaltung durch den jeweils in der Sehachse liegenden Lichtstreifen des optokinetischen Rasters ausgelöst werden, so daß ein Blitz entweder mit der (in Drehrichtung) vorderen (dunkel-hell)-Kontur des Streifens zusammenfiel, mit der hinteren (hell-dunkel-)Kontur oder mit beiden Konturen. Über die gleiche Photozelle wurde der jeweils sehachsengerechte Licht-

streifen mitregistriert, während zur Blitzregistrierung eine zweite, weniger empfindliche Zelle benutzt wurde. Die Nystagmusreaktionen wurden elektronystagmographisch mit bitemporalen Hautelektroden aufgenommen. Die Registrierungen erfolgten mit einem Schwarzer-EEG-Gerät bei einem Papiervorschub von 6 cm/sec. Ein Teil des Versuchsprotokolls und die Äußerungen der Vpn über bestimmte Sinneseindrücke wurden mit Tonband aufgenommen.

Ergebnisse

Wir gingen von der Hypothese aus, Reaktionstypen nach Art der B- bzw. on-Neurone und der E- bzw. on-off-Neurone vermittelten die optische Auffassung der in Bewegung begriffenen, hellen bzw. hell-dunkel-konturierten Sehdinge, während reziprok gehemmte D- bzw. off-Neurone erst im darauf folgenden dunklen Figurenhintergrund aktiviert würden. Daraus war zu folgern, es entstehe eine optomotorische Augenreaktion A von der Dauer der Größenordnung 180 msec[11,12] mit einer neuronalen Latenz von 20—80 msec; ferner wurde die Bedingung gestellt, das Auge folge in der Reizmustergeschwindigkeit Y/t entsprechend der Dauer der neuronalen Erregungs- bzw. Hemmungsphasen dem jeweils aufgefaßten bewegten Sehding für je 100—200 msec. Für das aus 110 cm Distanz gesehene, in Bogenlängen von 15 cm $\cong 9^0$ Blickwinkel gegliederte Reizmuster ergaben sich, wenn

$$\lim_{\Delta t \to 0{,}15} \sum_{0{,}15}^{t} \frac{A}{t} = 1 \quad \text{und} \quad A = Y \int_{0{,}15}^{t} t^{-1}\, dt = Y \ln t + c$$

gesetzt wurden, folgende Größen einer hypothetischen, optokinetischen Minimalreaktion:

Amplitude A $= 17 \pm 1{,}31^0$; Geschwindigkeit der schnellen Phase $A/t = 48 \pm 2{,}15^0$/sec; Geschwindigkeit der langsamen Phase = Reizmustergeschwindigkeit $Y/t = 19 \pm 1{,}02^0$/sec; Gesamtdauer $0{,}24 \pm 0{,}08$ sec $\cong$ 4/sec Frequenz.

Die nach den Registrierungen bei 5 Vpn gemessenen Größen* einer entsprechenden wirklichen Reaktion waren (vgl. Abb. 1 b) bei $Y/t - \Delta t = 19^0$: $A' = 13 \pm 2{,}65^0$; $A'/\Delta t = 58 \pm 4{,}62^0$/sec; $t = 0{,}38 \pm 0{,}11$ sec $\cong$ 2,6/sec Frequenz. Die übrigen, zwischen 4 und 82^0 ermittelten Größen sind in Abb. 2 dargestellt.

Zunächst ist festzustellen, daß die Dauer der schnellen Nystagmusphase mit relativ geringen individuellen Schwankungen konstant in der Größenordnung von 150 msce liegt. Dies bedeutet, daß sie einer Blick-

* Die Standardabweichungen der durchschnittlichen Parameter wurden ermittelt nach

$$\sigma \bar{X}\% = \sqrt{\frac{(X\% - \bar{X}\%)^2}{n\,(n-1)}}$$

(n = Anzahl der Messungen, $X\%$ = prozentuale Meßgrößenänderung der einzelnen Vpn).

bewegung oder einer optischen Zielbewegung entspricht, die bekanntlich unabhängig von ihrer Winkelgröße in einer konstanten Zeit abläuft. Die Geschwindigkeit dieser schnellen Phase bzw. Blickbewegung ist mit anderen Worten eine Funktion der jeweiligen Amplitude. Ein wichtiges Ergebnis unserer Untersuchungen ist, daß diese schnellen Blickbewe-

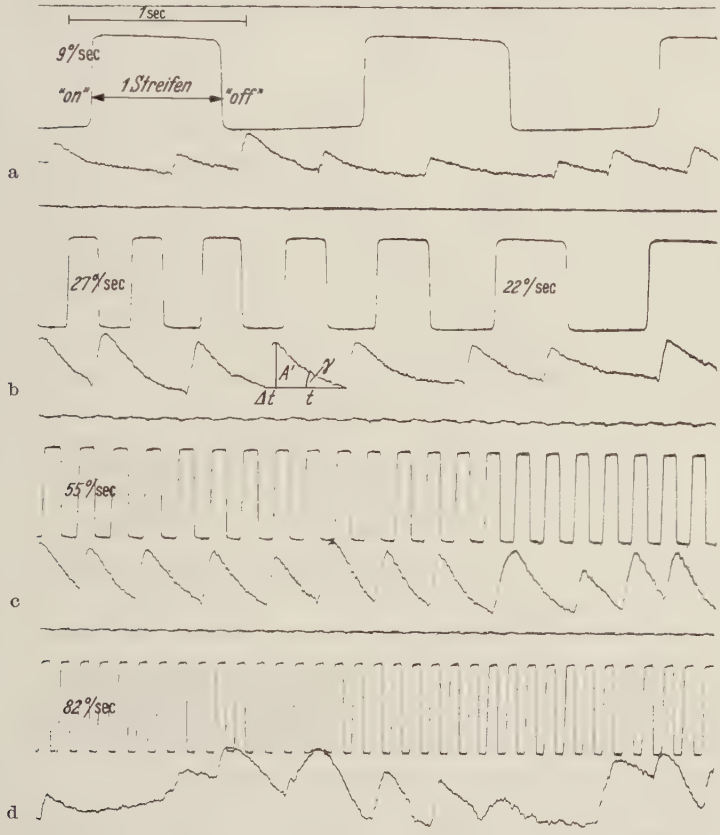


Abb. 1a—d. Optokinetischer Rechtsnystagmus bei verschiedenen Reizmustergeschwindigkeiten. OLR2

gungen nicht mit den Konturen oder mit bestimmten Punkten des jeweiligen Sehdings korrelieren. Abb. 1 zeigt, daß zwischen den Zielpunkten der schnellen Nystagmusphasen und den Einzelstrukturen des bewegten Streifenmusters eine regellose Verteilung herrscht. Unterhalb einer bestimmten Reizmustergeschwindigkeit ist dieser Phasenrhythmus des Auges schneller als die „Bildfolge" (Abb. 1a), bei hohen Reizmustergeschwindigkeiten langsamer (Abb. 1c, d). Dies gilt sowohl für die Zuordnung von Blickbewegungen zu den Sehdingen (Lichtstreifen) als auch zum Hintergrund (dunkle Zwischenräume). Man kann daraus

folgern, daß *die auf ein verhältnismäßig festes Zeitraster bezogene Blickbewegung langsam bewegte und ruhende Sehdinge oder deren Hintergrund abtastet, ohne an bestimmte auslösende Bildpunkte oder Konturen gebunden zu sein, und daß sie ferner zwischen schnell bewegten Sehdingen oder deren Hintergrund die Möglichkeit der Auswahl hat.* Es könnte sich hier um einen gestalttheoretisch für die sinnesphysiologische Struktur der „Figur-Hintergrundsbeziehung" bemerkenswerten Befund handeln. Im übrigen wird dadurch erneut demonstriert, daß unser optisches System nicht als unverbindlich abbildender Apparat über bestimmte Mechanismen an die Sehdinge gekoppelt ist, sondern daß im Blickfeld etwas Bestimmtes gezeigt werden soll[14].

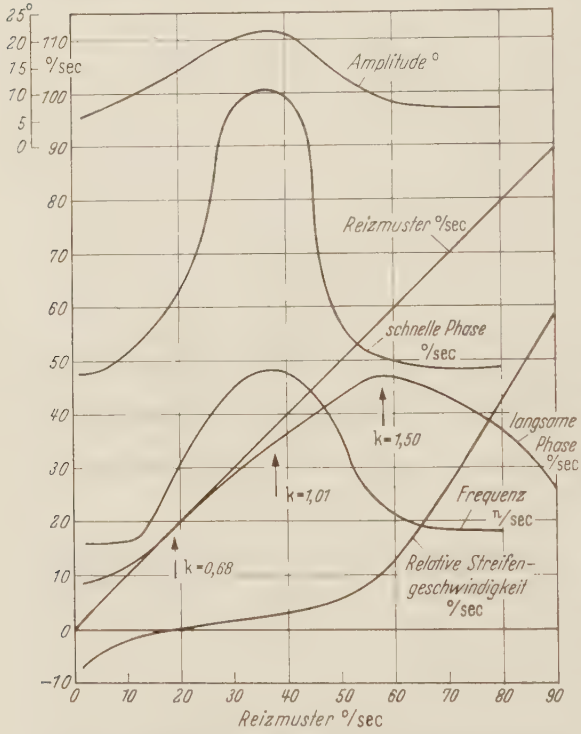


Abb. 2. Graphische Darstellung von Amplitude, Winkelgeschwindigkeit der schnellen und der langsamen Phase, Frequenz (Schlagzahl n/10 sec) und „relativer Streifengeschwindigkeit" (GRÜTTNER) in Abhängigkeit von der Reizmustergeschwindigkeit. Die k-Werte sind durch Pfeile markiert

Abb. 2 zeigt nun, daß die Maximalgrößen von Frequenz, Winkelgeschwindigkeit der schnellen Phase und Amplitude einer Reizmustergeschwindigkeit von etwa 30—40°/sec zugeordnet sind. Die langsame Phase, von der man nach GRÜTTNERS Untersuchungen annehmen sollte, sie folge bis gegen 200°/sec weitgehend dem Reizmuster, verhält sich nach unseren Feststellungen anders. Sie ist unterhalb einer kritischen Minimalgeschwindigkeit schneller, oberhalb dieser Grenze stets etwas langsamer als das Reizmuster bis zu einer Maximalgeschwindigkeit, von wo ab sie allmählich abnimmt.

Aus $\frac{A' \cdot \sin \gamma}{2\,t} = k$ ergibt sich ein Faktor, der im Bereiche von 10 bis 80°/sec die in der Tabelle aufgeführten Werte annimmt. k ist bei 38°/sec $\cong$ 1 und bezeichnet an dieser Stelle das Optimum einer Nystag-

musreaktion unter den vorliegenden Versuchsbedingungen. Die kritische Minimalgeschwindigkeit liegt bei 19°/sec $\cong$ 0,68 k und entspricht Y/t der hypothetischen Minimalreaktion. Die kritische Maximalgeschwindigkeit ist bei 58°/sec $\cong$ 1,50 $k \cong$ 6 Lichtstreifen/sec erreicht, nämlich bei einer Lichtreizfolge von einer solchen Größenordnung (5—10/sec), der die maximale Entladungsfrequenz lichtbeeinflußter B-, D- und E-Neurone zugeordnet ist[5]. Erhöht man die Reizmuster- bzw. Lichtreizgeschwindigkeit stetig weiter, so nähert man sich der kritischen Flimmerfrequenz (CFF), die dann eintritt, wenn die primäre Aktivierung der Neurone jeweils durch die Hemmungsphase des vorhergehenden Lichtreizes unterdrückt wird. Sie scheint überwiegend durch das retinale Receptor- und Neuronensystem bedingt zu sein[7] und liegt bei allen Reaktionstypen oberhalb des Impulsfrequenzmaximums auf dem absteigenden Ast einer Impulsfrequenzkurve. Die CFF ist weitgehend vom Einzelneuron und von den Versuchsbedingungen abhängig, sie liegt jedoch in der Regel oberhalb einer Reizfolge von 25/sec (am Einzelneuron!), was auf unsere und vergleichbare Versuchsanordnungen übertragen einer Streifengeschwindigkeit von 230°/sec entsprechen würde. Diese haben wir nicht näher untersucht.

Tabelle

Reizmustergeschwindigkeit °/sec	k
10	0,62
20	0,68
30	0,71
38	1,01
40	1,27
45	1,34
50	1,48
60	1,51
70	0,94
80	0,68

Wir können die Ergebnisse von Grüttner insofern erklären, als bei seinen Darstellungen oberhalb von 200°/sec ein teilweise schroffes Absinken der optokinetischen Reaktionsfähigkeit erkennbar ist. Die Rolle, die Grüttner der sog. relativen Streifengeschwindigkeit für die Auslösung der optokinetischen Reaktion beigemessen hatte, können wir nicht bestätigen, auch nicht die von ihm ermittelten Optimalwerte.

Trafen die bisherigen Interpretationen zu, so war zu erwarten, daß zusätzliche, synchrone oder asynchrone Blitzreize vorwiegend im Bereiche der kritischen Maximalgeschwindigkeit Veränderungen der optokinetischen Reaktion bewirken würden. Zunächst zeigte es sich, daß *off-synchrone Einzelblitze* an keiner Stelle des Geschwindigkeitsbereiches signifikante Effekte hervorriefen. *On-synchrone sowie on-off-synchrone Einzelblitze* (Abb. 3) ergaben bei 56—72°/sec Reizmustergeschwindigkeit mit einer entsprechenden Blitzfolge von 6—8/sec eine deutliche Hemmung der Nystagmusreaktion, streckenweise bis zur Blockierung. Bei 6 Vpn korrelierte dieses Versuchsstadium mit ausgeprägtem Flimmern des gesehenen Streifenmusters oder mit dem Sehen einer bläulichen, fast homogenen Wand. Die durch on-synchrone und on-off-synchrone Blitzreize hervorgerufene optomotorische Hemmung im Bereiche der kritischen Maximalgeschwindigkeit des Auges ist ein weiterer Gesichtspunkt für die *Wahrscheinlichkeit, daß die Optokinetik tatsächlich entscheidend*

durch das retino-corticale Neuronensystem gesteuert wird. Wir wissen nämlich, daß bei länger exponierten Lichtreizen mit zusätzlichen Blitzen die durchschnittliche Impulsfrequenz aller Neuronentypen geringer wird, daß ferner die Latenzzeiten der on-Elemente größer werden und demnach die CFF niedriger liegt[7]. Die CFF ist bekanntlich nicht nur eine Funktion der absoluten Beleuchtungsstärke, sondern auch des Leuchtdichtenunterschieds[10,12] der Wechselreize (Ferry-Porter-Regel).

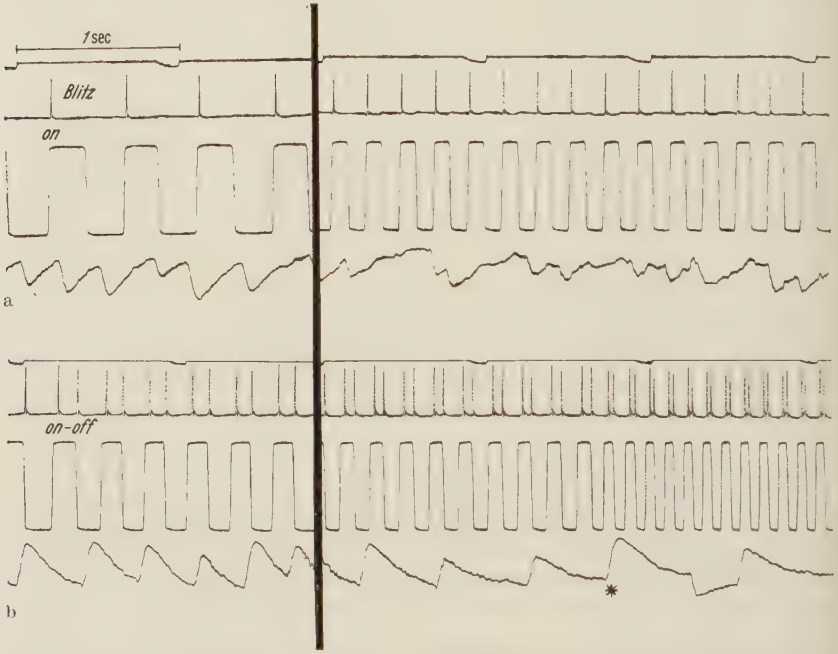


Abb. 3. a on-synchrone Blitzserie. OLR5. Zunächst ein unbeeinflußter Linksnystagmus bei 25°/sec Reizmuster, der schon bei 52°/sec und 6/sec-Blitz stark gehemmt ist (jenseits der senkrechten Trennlinie). b on-off-synchrone Blitzserie. OLR6. Der Rechtsnystagmus wird (jenseits der Trennlinie) bei 56°/sec mäßig, ab * bei 82°30′ stark gehemmt

Auf das bei solchen 5—18/sec-Lichtreizen zu beobachtende Benham-Phänomen (experimentelle Prot- und Deuteranopie) und weitere Einzelheiten soll hier nicht eingegangen werden.

Der am meisten definierte Effekt war durch *asynchrone Einzelblitzserien* unter den folgenden Bedingungen zu erzielen:

Reizmuster 46—55°/sec ≅ 5—6 Streifen/sec bei etwa 10000 Lux, Blitzfolge 6—7/sec (etwa 18000 Lux), konstant bei 5 Vpn. Das bei dieser Helligkeit gut sichtbare Streifenraster wurde während allmählicher Steigerung der Blitzfolge von 5/sec auf 6—7/sec von den Vpn nicht mehr in der ursprünglich stetigen Bewegung von links nach rechts oder von rechts nach links gesehen. Es schien plötzlich entweder still-

zustehen oder es führte scheinbare rhythmische Ruckbewegungen aus: mit je einer raschen, schnellenden Bewegung entgegen der tatsächlichen Drehrichtung und einer langsameren Bewegung in der wirklichen Drehrichtung. Die Phänomene „Stillstand" und „Gegenrucken" konnten unvermittelt ineinander umschlagen, ohne irgendwelche Übergänge und ohne Zusammenhang mit geringen Änderungen der Reizbedingungen. Sie waren bei 7 Vpn konstant während insgesamt 23 Ableitungen zu

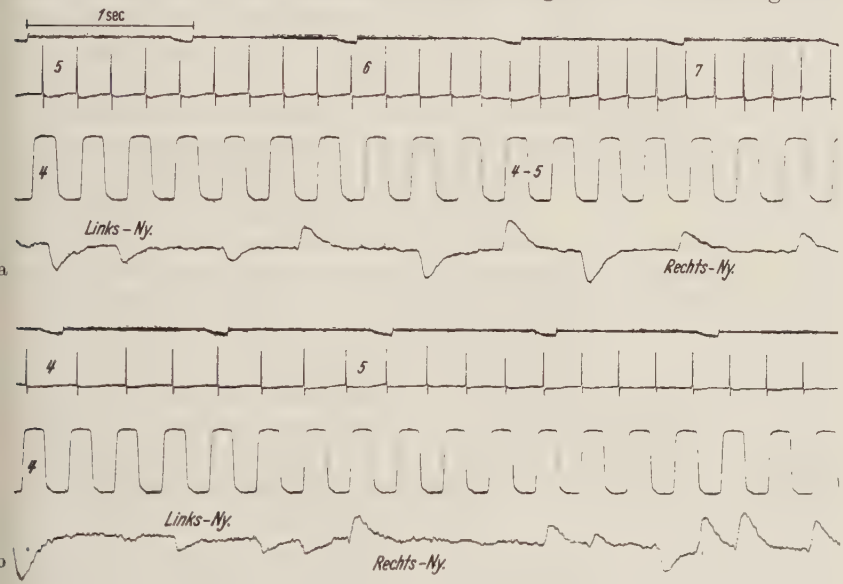


Abb. 4 a u. b. Optokinetische Inversion eines Linksnystagmus nach rechts durch asynchrone 5—7/sec-Einzelblitzserie bei 4—5/sec-Streifenfolge. a OLR2, b OLR7

erzielen und korrelierten in 5 Ableitungen zeitlich mit einer Richtungsumkehr oder „Inversion" des Nystagmus (Abb. 4), sonst stets mit einer völligen Blockierung der optokinetischen Reaktion. Wurden anstelle von Einzelblitzen Doppelblitze gegeben, so waren diese Effekte meist etwas weniger ausgeprägt, im wesentlichen jedoch die gleichen. Wurde andererseits die Beleuchtungsstärke des Reizmusters auf mehr als 30000 Lux erhöht, so waren die beschriebenen Effekte nurmehr sehr inkonstant zu erhalten. Verändernde Einflüsse durch zunehmende Versuchsdauer bzw. Ermüdung waren nicht eindeutig nachweisbar. Diese Befunde lassen sich folgendermaßen interpretieren: eine Blitzfolge von 6—7/sec bewirkt, im Bereiche der kritischen Maximalgeschwindigkeit gegenüber einer Reizmusterfolge von 5—6 Streifen/sec, durch ihre größere Lichtstromdichte ein 1. dominierendes und 2. gegenüber dem Streifenmuster um die Phase von etwa 9°/sec = 1 Streifenbreite/sec schnelleres Aktionsmuster in den Neuronensystemen. Das optische

System „meldet" gewissermaßen um 1 Sehding/sec „zu früh". Dadurch wird die optokinetische Auffassung eines z. B. von links nach rechts herankommenden Streifens bereits auf einen Punkt des Sehfeldes intendiert (etwa „geradeaus" und nicht „links" im normalen Schlagfeld), auf dem dieser Streifen sich noch nicht befindet. Meist wird das Auge dabei (ungefähr) in Richtung geradeaus fixiert (Blockierung), manchmal greift es jedoch zu weit vor und faßt nach rechts auf (rasche Phase nach rechts: Inversion). Die damit einhergehenden Fehlwahrnehmungen (Stillstand oder blitzsynchrones Rucken der Sehdinge) sind auf eine experimentelle Störung des an anderer Stelle erörterten Prinzips der *Kongruenz von Bewegung und Wahrnehmung* zurückzuführen[1]. Diese Art der Interpretation ist für uns eine vorläufige Diskussionsgrundlage. Eine sichere Beweisführung ist auf dem hier eingeschlagenen Wege nicht möglich. Es könnte sich vielleicht lohnen, die früher ermittelten Gesetzmäßigkeiten der stroboskopischen Effekte mit modernen Techniken noch einmal zu überprüfen, um auf Gesichtspunkte der vorliegenden Art zurückzukommen. Ob und in welchem Maße bei diesen Befunden vestibuläre Afferenzen und vor allem unspezifische Impulse eine Rolle spielten, läßt sich nicht entscheiden. Es besteht allerdings die Aussicht, daß der noch nicht genügend bearbeitete Mechanismus der kongenitalen optokinetischen Inversion durch ähnliche Methoden geklärt werden kann. Die vorliegenden Untersuchungen betrafen nur einen Funktionsanteil des optischen Systems und vermittelten die Wahrscheinlichkeit, daß zumindest Reaktionstypen nach Art und Größenordnung der B- bzw. on- und E- bzw. on-off-Neurone für die Optomotorik des Menschen maßgebend sind. Mehr kann man vorerst nicht sagen.

Zusammenfassung

Es handelt sich um eine rechnerische und experimentelle Untersuchung der Optokinetik des menschlichen Auges unter veränderlichen Reizbedingungen und durch Anwendung asynchroner und reizsynchroner Einzel- und Doppelblitzserien.

1. Die auf ein verhältnismäßig festes Zeitraster bezogene Blickbewegung tastet langsam bewegte und ruhende Figuren und deren Hintergrund ab, ohne an bestimmte Bildpunkte oder Konturen gekoppelt zu sein. Sie hat zwischen schnell bewegten Figuren und deren Hintergrund die Möglichkeit der Auswahl.

2. Die kritischen Minimal- und Maximalgrößen eines optokinetischen Nystagmus lassen rechnerisch und experimentell bestimmbare Zusammenhänge mit den Größenordnungen der Aktionstypen retinaler und corticaler Neurone erkennen.

3. Die Blockierung und Inversion der optokinetischen Reaktion des Menschen und die damit korrelierenden Sinnestäuschungen vermitteln die Wahrscheinlichkeit, daß unsere Optomotorik durch die im Tierexperiment mikrophysiologisch untersuchten Reaktionstypen bestimmter Neurone von Retina und optischem Cortex maßgebend beeinflußt wird.

Unserem Techniker, Herrn O. Sperling, danken wir für seine Hilfe bei der Vorbereitung dieser Versuche.

Literatur

[1] Adams, A.: Elektronystagmographische Untersuchungen über die optisch-vestibuläre Integration von Bewegung und Wahrnehmung. Pflügers Arch. ges. Physiol. **269**, 344—360 (1959).

[2] Adams, A.: Struktur und Funktion des optisch-vestibulären Systems. Fortschr. Neurol. **28**, 205—236 (1960).

[3] Adams, A.: Zur Frage der optokinetischen Erregungsnachdauer. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 334—340 (1959).

[4] Baumgartner, G.: Reaktionen einzelner Neurone im optischen Cortex der Katze nach Lichtblitzen. Pflügers Arch. ges. Physiol. **261**, 457—469 (1955).

[5] Grüsser, O.-J., u. A. Grützner: Reaktionen einzelner Neurone des optischen Cortex der Katze nach elektrischen Reizserien des Nervus opticus. Arch. Psychiat. Nervenkr. **197**, 405—432 (1958).

[6] Grüsser, O.-J., u. A. Grützner: Neurophysiologische Grundlagen der periodischen Nachbildphasen nach kurzen Lichtblitzen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 65—93 (1958).

[7] Grüsser, O.-J., u. C. Rabelo: Reaktionen retinaler Neurone nach Lichtblitzen I. Einzelblitze und Blitzreize wechselnder Frequenz, Pflügers Arch. ges. Physiol. **265**, 501—525 (1958).

[8] Grüttner, R.: Experimentelle Untersuchungen über den optokinetischen Nystagmus. Z. Sinnesphysiol. **68**, 1—48 (1939).

[9] Jung, R., u. G. Baumgartner: Hemmungsmechanismen und bremsende Stabilisierung an einzelnen Neuronen des optischen Cortex. Pflügers Arch. ges. Physiol. **261**, 434—456 (1955).

[10] Koffka, K.: Die Wahrnehmung von Bewegung. In Bethe-Bergmanns Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 12, S. 1166—1214. Berlin: Springer 1931.

[11] Monnier, M.: Mesure de la durée d' un processus d'intégration corticale: temps d'intégration opto-motrice chez l'homme. Helv. physiol. Acta **7**, 52—53 (1949).

[12] Müller-Limmroth, W.: Elektrophysiologie des Gesichtssinns. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.

[13] Schultz, E.: Mathematische und technische Tabellen, neubearbeitet von O. Kehrmann. Essen: Baedeker 1942.

[14] Weizsäcker, V. v.: Der Gestaltkreis. Stuttgart: Georg Thieme 1950.

Dr. Alfred E. Adams, Univ.-Nervenklinik, Freiburg i. Br., Hauptstr. 5

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 358—375 (1961)

Aus der Augenklinik des Medizinischen Institutes Jassy
(Direktor: Prof. Dr. P. Vancea)

Das Auge und die Kranio-faciale Dysostosis

Von
P. Vancea, G. Barbu, P. P. Vancea und P. Cernea

Mit 12 Textabbildungen

Die Schädeldysostosen bilden ein weites Gebiet in der Pathologie und umfassen gewisse Erkrankungsbilder, bei welchen das Auge häufig betroffen ist.

Nach Franceschetti und Klein umfaßt die Gruppe der Schädeldysostosen folgende Erscheinungen:

1. Oxycephalie mit ihren Abarten wie: Scaphocephalie, Plagiocephalie usw.
2. Kranio-orbito-faciale Dysostosis des Crouzonschen Typus.
3. Akrocephalosyndaktylie (Apert).
4. Hypertelorismus (Greig).
5. Mandibulo-faciale Dysostosis, wie sie von Franceschetti beschrieben worden ist.
6. Kleido-kraniale Dysostosis (Pierre Marie und Sainton).
7. Kranio-hypophysäre Dysostosis (Hand-Schüller-Christian).

Von all diesen Erkrankungsbildern kommt die mandibulo-faciale Dysostosis, welche von Franceschetti als ein vom ersten Kiemenbogen stammender Konformationsfehler betrachtet wird, in den Fachzeitschriften am häufigsten vor, und die verschiedenen Autoren versuchen ihr Bild zu umreißen, ebenso wie dieselben den Platz suchen, welchen dieses Syndrom im Rahmen der in der Entwicklung der verschiedenen Gesichtsteile beobachteten pathologischen Veränderungen einnimmt.

Von Franceschetti im Jahre 1944 individualisiert, weist dieses Syndrom folgende Symptome auf:

a) Antimongoloide Abweichung der Lidöffnungen mit Coloboma des unteren Lides im äußeren Drittel, Nichtvorhandensein oder fehlerhafte Implantation der Wimpern und zuweilen auch Coloboma des oberen Lides.

b) Atrophie des Jochbeines mit Verwischen des Gesichtsreliefs, dünner Haut und Reduktion bzw. Fehlen des darunterliegenden Fettgewebes

c) Atrophie des Unterkiefers, fehlerhafte Implantation der Zähne, fehlerhafte Zahnartikulierung, spitzbogenförmige Gaumenwölbung.

d) Konformationsfehler verschiedenen Grades des äußeren oder inneren Ohres, Vorhandensein von blinden Fisteln und präauriculäre Hautfalten zwischen der Lippencommissur und dem Tragus.

e) Makrostomie.

f) Oftmalige Assoziierung mit anderen, angeborenen Konformationsfehlern wie: Fissur der Gaumenwölbung, Skeletschäden, Herzschäden usw.

Franceschetti und Klein berichten, daß bis zum Jahre 1949 bloß 65 Fälle von mandibulo-facialer Dysostosis im gesamten Fachschrifttum veröffentlicht wurden. Doch im Jahre 1958 erreichte deren Zahl 150 Fälle. Einige derselben erweisen sich als inkomplette Formen, andere als unvollständig entwickelte Syndromformen, einige sind atypisch, andere einseitig entwickelt (einseitige Formen).

Außer der mandibulo-facialen Dysostosis wurden im Rahmen der Syndrome des ersten Kiemenbogens beschrieben:

Unterkieferdysostosis zweiseitiger und einseitiger Form, assoziiert mit Konformationsfehlern der temporo-mandibulären Artikulation, Hypoplasie des Unterkiefers und Konformationsfehler des äußeren Ohres.

Oculo-Auricularsyndrom mit folgenden drei Merkmalen: epibulbäres Dermoid, auriculäre Hautfalten und Fistula auris congenita, welche enge Zusammenhänge mit der mandibulo-facialen Dysostosis, besonders in ihrer einseitigen Form (Goldenhar), aufweist.

Mandibulo-faciale oder genauer mandibulo-oculo-faciale Dysostosis, da das Auge beständig am Mißbildungskomplex teilnimmt; dieser ist durch deutliche Unterkieferhypoplasie, Papageischnabelnase, angeborene Katarakte sowie zuweilen durch Mikrophthalmus gekennzeichnet. Franceschetti und Klein haben zwei Fälle veröffentlicht, welche Coloboma des Lides, Unterkieferhypoplasie, Nichtvorhandensein des Tragus, Papageischnabelnase, Mikrophthalmus sowie Pupillenverlagerung, d. h. einen Übergang zur mandibulo-facialen Dysostosis aufwiesen.

Dyscephalie, eine Extensivform des vorher erwähnten Syndroms, durch einen einem Vogel ähnlichen Kopf, durch Zwergwachstum, Zahnanomalien, Hypotrichosis, Hautatrophie, Mikrophthalmus und angeborene Katarakta charakterisiert.

Franceschetti schlägt vor, dieses Syndrom „mandibulo-oculo-faciale Dyscephalie mit Hypotrichiosis" zu benennen, da es sich in Wirklichkeit um eine mandibulo-oculo-faciale Dysmorphie handelt, zu welcher sich Dyskranie und Anzeichen einer ektodermischen Dysplasie hinzugesellen.

Gesichtslähmungssyndrom — auriculäre Konformationsfehler.

Oculo-Vertebralsyndrom, welches verschiedene Konformationsfehler der Augen (Mikrophthalmus, Kryptophthalmus, Anophthalmus)

gewöhnlich an einem einzigen Auge aufweist, ferner Dysplasie des Oberkiefers, Gesichtsskoliosis, fehlerhaftes Zubeißen der Zähne sowie Konformationsfehler der Wirbelsäule.

Nach Hövels sind die meisten Störungen in den Entwicklungsprozessen, welche unmittelbar mandibulo-faciale Konformationsfehler hervorrufen, einer Störung des Organisationszentrums der Syndrome des ersten Kiemenbogens zuzuschreiben, was um so einleuchtender erscheint, als diese Anomalien in den verschiedensten Teilen des Organismus auftreten können.

Beobachtet wurden am Schädelniveau: innere Hydrocephalie (Franceschetti und Klein), innere Hydrocephalie mit interklinoidaler Brücke (Rezzonico), interklinoidale Brücke (Franceschetti), kleine Sella turcica (Brohm und Kluska, Rezzonico), Processus paramastoideus (Franceschetti, Brocher und Klein, Viezens und Willenberg).

An der oberen Extremität: radiocubitale Synostosis mit Aplasie der Daumen (Franceschetti und Klein), doppelseitige Konformationsfehler an Händen und Armen (O'Connor und Conway), übermäßige, articuläre Biegsamkeit der Finger (Rezzonico), übermäßige, articuläre Biegsamkeit der Finger mit Cutis laxa (Korting), Syndaktylie (Rezzonico, Briggs, Harrison), Klinodaktylie (Rezzonico).

An den Atmungsorganen: tracheo-bronchiale Konformationsfehler (Devroede), Kehlkopfstridor (Harrison).

Die Geschlechtsorgane weisen Kryptorchismus (Rezzonico, Szalazak, Thielmann und Maurer) auf.

Das Zentralnervensystem zeigt Zurückbleiben in der physischen und psychischen Entwicklung (Gallocher, Rezzonico, Laplane und Nenna, Schachter, Campbell, Hurwitz, Gayral und Gayral, Böck, Fraccaro, Wilflingseder und Serson-Neto) und als Folgeerscheinung geistige Minderwertigkeit (Rezzonico, Moreau und Audibert, Franceschetti, Klein und Brocher).

Das Dazutreten eines erblichen Faktors im Hervorbringen dieser Störungen wurde in zahlreichen im Schrifttum veröffentlichten Fällen nachgewiesen. Die erste diesbezügliche Beobachtung wurde von Thompson gemacht; dieser veröffentlichte schon vor mehr als 100 Jahren (1846) einen Fall von mandibulo-facialer Dysostosis an einem 16jährigen Mädchen, deren Familie noch zwei Schwestern mit derselben Affektion umfaßte. Derartige Fälle haben in der Folge noch Berry (1889), Pirès de Lima und Monteiro (1923), Isakowitz (1927), Debusmann (1940), Leopold, Mahoney und Price (1945), Schachter (1947, 1953), Brohm und Kluska (1948), Waardenburg und Navis (1948), Sanvenero-Roselli (1948), Straith und Lewis (1949), Roussel (1951), Freudenberg (1951), Herrison (1951), Rezzonico (1952), Grönvall und

Olsson (1953), Falls (1953), Szalazak (1953), Lièvre (1953), Laplane und Nenna (1953), Zunin und de Toni (1954), Gayral und Gayral (1955), Böök und Fraccaro (1955), Hunt und Smith (1955), Harrison (1957), Zweymüller (1958), Franceschetti, Klein und Brocher (1959) veröffentlicht.

Abgesehen vom erblichen Faktor muß auch ein exogener, intrauteriner Faktor — die sog. Embryopathien — in Betracht gezogen werden, worauf in den letzten Jahren besonders hingewiesen wurde. In der Tat hat die Entdeckung der Embryopathien im Sinne der von Bamatter aufgestellten Definition, welcher auch den gegenwärtig allgemein gebräuchlichen Fachausdruck einführte, es ermöglicht, den Ursprung zahlreicher, angeborener, menschlicher Konformationsfehler aufzuklären und deren Entstehung zu vermeiden. Neuere Statistiken haben erwiesen, daß die Zahl der Neugeborenen mit Konformationsfehler der Geschlechtsorgane von Jahr zu Jahr zunimmt, und daß diese Anomalien ziemlich häufig die Ursache der Kindersterblichkeit und der chronischen Kindheitskrankheiten sind.

Das Hinzutreten eines exogenen, intrauterinen Faktors in der Entstehung der mandibulo-facialen Dysostosis wurde im Jahre 1953 von Granrud und Jüngst (1959), von Franceschetti, Klein und Brocher hervorgehoben, während Zarfl (1935), Zweymüller und Stur (1958), Vancea und Tudor (1960) mehrere Fälle von Oculo-Auricularsyndrom veröffentlicht haben, wo ein exogener Faktor allem Anscheine nach angeborene Konformationsfehler hervorgerufen haben könnte.

Es ist zweifellos äußerst schwierig, eine genaue Unterscheidung zwischen Phänotypien und Phänokopien zu machen, d. h. zwischen Konformationsfehlern erblicher und solchen exogener Natur, ganz besonders, wenn es sich um ein so weitläufiges Gebiet handelt wie die Schädeldysostosis.

Im folgenden wollen wir auf Grund von fünf eigenen Beobachtungen versuchen, das Problem der Schädeldysostosis genauer zu umreißen, wobei besonders der phänotypische Charakter dieser Erkrankung in Betracht gezogen werden wird. Die erste Beobachtung betrifft eine Hemikraniosis, die zweite eine Dysostosis des Crouzonschen Typus, die dritte eine mandibulo-faciale Dysostosis, die vierte ein Oculo-Auricularsyndrom und endlich die fünfte die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit (osteo-neuro-endokrine Dysplasie).

Erste Beobachtung

D. M., 21 Jahre alt, Kr.-Bl.-Nr. 164/1958 (Abb. 1 und 2).

Familienuntersuchung. Die Mutter hat in den ersten Schwangerschaftsmonaten mehrmals spontan abortiert. Der Vater war gesund und in geringem Maße Alkoholiker. Kein anderes Familienmitglied erwies jemals eine solche Erkrankung. Eine

Erforschung des Gesundheitszustandes der aszendenten und kollateralen Verwandten bis in die dritte Generation war, eventuelle Konformationsfehler betreffend, negativ.

Status (Abb. 1). Deutliche kranio-orbito-faciale Asymmetrie. Die linke Hemifacies in der Entwicklung zurückgeblieben. Das Gesichtsmassiv ist nach links verschoben, die Nase um 1 cm, der Mund um 2 cm, das Kinn um 3 cm. Die Stirn hoch und transversal plattgedrückt. Die Schädelkalotte, ebenfalls transversal plattgedrückt, mit kleinerem bitemporalem Durchmesser, weist eine linksseitige occipitoparietale Vorwölbung auf. Abweichung der Nasenpyramide nach links. Vorstehender Unterkiefer mit Abweichung nach links. Maximallänge des Schädels 18 cm, Maximalbreite 14 cm, Stirnumfang 12 cm, rechte Auricularhöhe 15 cm, links Höhe 14 cm, Horizontalumfang rechts 54,5 cm, links 29,5 cm. Physiognomiehöhe 19 cm, morphologische Höhe 13 cm, Höhe des oberen Gesichtes 8 cm, bisigomatische Breite 14 cm.

Abb. 1. Linke Hemikraniosis

Augenstatus. Sehvermögen R.A. = 1; L.A. = 1/4 mit 2 d. komb. cyl.—1 d. Der linke Augapfel nach oben und auswärts verschoben. Parese des linken, inneren Muskels mit divergierendem Strabismus von 20°, abweichende Tränenpunkte, Anisometropie mit hypermetropischem Astygmatismus am L.A. Hypertelorismus.

Neurologische, psychische und endokrinologische Untersuchungsergebnisse normal.

Röntgenbefund. Asymmetrische Oxycephalie; die Knochen der Schädelkalotte sind auf der linken Hälfte dünner als auf der rechten, mit deutlicher Digitation auf diesem Niveau (Abb. 2). In der linken Parieto-Occipitalgegend weisen die Schädelknochen eine deutliche Vorwölbung auf und geben dem Schädel eine Asymmetrie in transversalem Sinne. Die kleinen Flügel des linken Os sphenoidale befinden sich in höherer Lage als die rechtsseitigen und sind denen gegenüber ziemlich schräg. Die linke Augenhöhle ist kleiner und im Vergleich zur rechten asymmetrisch, während die Nasenpyramide nach links verschoben erscheint. Das Röntgenbild zeigt Hemmung in der Entwicklung des linken Gesichtsmassivs und der entsprechenden Unterkieferhälfte. Auf den frontal und im Profil aufgenommenen Röntgenbildern erscheinen die Schädeldigitationen auf der ganzen Oberfläche gelagert, doch sind sie besonders deutlich in der linken Parieto-Occipitalgegend, während sich die Sella turcica innerhalb der oberen Normalgrenze hält.

Zusammenfassung. Ein 21jähriger Patient mit linker Hemikraniosis, charakterisiert durch Knochenvorsprung auf einer einzigen Seite, mit einseitigem Exophthalmus. Durch drei Generationen litt kein Mitglied seiner Familie an einer solchen Krankheit.

Zweite Beobachtung

Patientin C. I., 26 Jahre alt, Kr.-Bl.-Nr. 965/1953 (Abb. 3).

Persönliche Anamnese. Normale Geburt, bringt die ersten Worte im zweiten Lebensjahr hervor, spricht die ersten Sätze im dritten; hat 7 Brüder, alle gesund.

Einsetzen der Menstruation im 14. Lebensjahr, in der Folge unregelmäßig (in kleinen Mengen) und kurz anhaltend.

Status. Voluminöser Höcker am Niveau des Stirnbeines, größtenteils haarlos, vorwiegend auf der rechten Seite. Charakteristische Konformationsfehler des Gesichtes: hohe Stirn, Exophthalmusaugen, lange geschwungene Wimpern, kurze Nase, verwischte Backenknochen (Abb. 3), Pseudoprognathismus des Unterkiefers.

Abb. 2. Röntgenbild, Frontalaufnahme: kranio-orbito-faciale Asymmetrie, Abweichung der Nasenpyramide. Hemmung in der Entwicklung des linken Gesichtsmassivs

Oberlippe kleiner, Unterlippe hervorstehend. Gaumenwölbung spitzbogenförmig und eng, unregelmäßige Zahnimplantierung, die oberen Schneidezähne auf einem Linearsegment eingereiht. Schädel- und Gesichtsmessungen zeigen deutliche Oxycephalie.

Augenstatus. Doppelseitiger, nicht reduzierbarer Exophthalmus (R.A. = 25 mm, L.A. = 23 mm), Ptosis des Oberliedes R.A. von 10°, Lähmung des oberen und inneren Muskels R.A., wobei die Bewegungen des Augapfels sich auf 30° verringerten. Der rechte Augapfel nach unten und auswärts verschoben (Divergierender

Strabismus 30°). Horizontaler Nystagmus, starke Kurzsichtigkeit mit myopischer Koroidosis — VRA mit 14 d 1/8; VLA mit 14, 2/3.

Röntgenbefund des Schädels. Oxycephalischer Aspekt mit spitzer Wölbung. Tabula interna cranii dünn, besonders am Scheitelniveau. Os sphenoidale ein wenig schräg nach oben und nach hinten gerichtet. Die Augenhöhlen mit größerem kranio-caudalem als transversalem Durchmesser. Die Augenhöhlen voneinander entfernt, Nasenpyramide mit breiter Implantation zwischen den Augenhöhlen. Die Linie der Grangerschen Fläche ausgedehnter als gewöhnlich. Hypoplasie des Oberkiefers und Jochbeines mit Pseudoprognathismus des Unterkiefers. Sella turcica anterior-posterior vergrößert.

Abb. 3. Kranio-orbito-faciale Dysostosis des Crouzonschen Typus

Die neuro-endokrinologische Untersuchung erwies kleinen, weichen Kropf, latente Tetanie und Zwergwachstum mit Hypothyreoidie. Aspekt frühzeitiger Senilität. Hat infolge ihres Minderwertigkeitskomplexes keinen Schulunterricht genossen, doch hat sie selbst lesen und schreiben gelernt.

Zusammenfassung. 26jährige Patientin mit kranio-orbito-facialer Dysostosis des Crouzonschen Typus und nicht erblicher Natur.

Dritte Beobachtung

A. G., im Alter von 1 Jahr und 9 Monaten, Kr.-Bl.-Nr. 244/1960 (Abb. 4).

Familienuntersuchung. Der Vater 28 Jahre alt, gesund. Die Mutter, 26 Jahre alt, litt an Pleuritis und Flecktyphus. Hat die letzte Schwangerschaft sehr schwer ertragen, hat noch zwei Kinder im Alter von 4 und 3 Jahren, beide normal entwickelt und gesund.

Abb. 4. Rechte Mikrotie mit Verkrümmung der Ohrmuschel und Vorkommen von blinden Fisteln

Persönliche Anamnese. Das dritte Kind, normal geboren, Gewicht des Kindes bei der Geburt 3000 g, während der ersten 2 Wochen an der Mutterbrust gestillt, hernach wurde, da das Kind sehr schwer saugte, künstliche Ernährung verabreicht. Atmet schwer und schnarchend durch die Nase. Faßt schwer die Brustwarze, und die eingesaugte Milch fließt aus dem Munde. Hat an zahlreichen akuten Erkrankungen der Atmungsorgane gelitten, was eine Einlieferung in verschiedene Krankenhäuser erforderte (10 Monate hospitalisiert).

Status. Das Kind, im Alter von 1 Jahr und 9 Monaten, wiegt 5600 g (9000 g), Körpergröße 65 cm (75 cm), Kopfumfang 43 cm (45 cm), Thoraxumfang $38^1/_2$ cm

(45 cm). Talgkrusten auf der Kopfhaut und der linken Parietalgegend. Die Haut der Hände ist rot, leicht ödematisiert, schimmernd. Um den Mund herum ist die Haut rot und weist zahlreiche Flecke auf. Das subcutane Zellgewebe erscheint am Körper und an den Gliedmaßen stark vermindert (2 mm). Die Elastizität ist normal mit Ausnahme der Hände und Beine. Der Kopf von normaler Konformation, die Knochen der Schädelkalotte weisen nichts besonderes auf mit Ausnahme der vorderen Fontanella, welche weit offen ist (4/5 cm). Der Gesichtsaspekt ist besonders bemerkenswert. Kleines Gesicht mit großem Mund, kleine, ungewöhnlich schräge Augen. Die Ohrmuscheln sind klein, gekrümmt, das Kinn eng und stumpf (Abb. 4).

Die Augen des Kindes haben eine kleinere Palpebralöffnung als gewöhnlich, mit einer Neigung des äußeren Winkels abwärts. Die Augenbrauen und Wimpern des oberen Lides sind normal implantiert. Das Unterlid, gänzlich ohne Wimpern, weist an der Vereinigungsstelle des äußeren Drittels mit den anderen zwei inneren Dritteln eine Höhlung auf. Backenknochen verwischt, zwischen dem unteren Rand der Augenhöhle und dem oberen Zahnbogen existiert nur ein vertiefter Raum (Hypoplasie des oberen Jochbeines). Die Gesichtshaut ist dünn, ohne erfaßbares Fettgewebe. Unterleib und Gliedmaßen sind normal gestaltet. Der Thorax ragt schwach in die Brustbeingegend hinein. Atmungsorgane: Nasenwurzel schwach erweitert, Atmung durch die Nase laut und schwer, inspiratorisches Einziehen supra- und subcostal. Lungen- und kardiovasculärer klinischer Befund normal. Verdauungstraktus: Bezahnung. 2/2 Schneidezähne. Die Leber 2 cm unter den falschen Rippen. Die Milz kann nicht getastet werden. Appetit gut. Harn- und Geschlechtsorgane: der rechte Hoden teilweise ins Scrotum hinuntergelassen, rechtsseitige Leisten-Hodenhernie. Nervensystem: (Abb. 5). Vorhandensein des Chwosteckschen Zeichens. Weisssche und Lustsche Reflexe werden nicht erzielt. Patellarreflexe normal. Kein Klonus. Pupillarreflexe normal, der Verteidigungsreflex ebenfalls positiv.

Abb. 5. Angeborene, rechte Leistenhernie

Psychomotorische Entwicklung. Der Blick ist aufmerksam. Das Kind zeigt Greifreflexe (es bewegt die Hände gegen einen aufgezeigten Gegenstand, doch erfaßt es ihn nicht). Gute Kopfhaltung. Kann sich nicht selbständig in sitzender Lage halten, steht nicht auf den Beinen und kann nicht gehen, auch nicht mit Unterstützung. Muskeltonus unverändert, Hautempfindlichkeit vorhanden. Schläft 14 von 24 Std.

Psychische Funktionen. Äußert seine Leiden intensiv durch Weinen, lächelt, lacht nicht, verfolgt höchstens durch einige Augenblicke einen Gegenstand. Wendet den Kopf nicht einem Geräusch zu, stammelt nicht. Zusammenfassend entspricht die psychomotorische Entwicklung einem Alter von 3—5 Monaten.

Laboratoriumsbefund. Das Hämogramm zeigt eine normo-chromische Anämie mit 3300000 roten Blutkörperchen, Hb 65%, weiße Blutkörperchen 14500. Leuko-

cytäre Formel: Polynucleäre 27%, Lymphocyten 55%, Eosinophile 14%, Monocyten 4%. Cerebrospinalflüssigkeit deutlich normotensiv ohne Zellenreaktion. Chemische Befunde normal. B.W.-Reaktion in C.B.Fl. und im Blut negativ. Befund auf Toxoplasmose negativ. Calcämie 9,46 g-%, Blutproteine 74,2%. Urin normal. Blutgruppe bei Mutter und Kind A II mit Rh-positiv.

Augenstatus. Coloboma der unteren Augenlider. Die ophthalmoskopische Untersuchung hat leichte Blöße der linken Papillarscheibe im Vergleiche zum L.A. ergeben.

Ohrbefund. Doppelseitige Mikrotie, knorpeliges Skelet, repräsentiert durch einige an der Helixwurzel zwischen Tragus und Helix befindliche Inseln. Ansonsten sind die Ohrmuscheln knorpellos, nach vorne gekrümmt und verdecken die Öffnung

Abb. 6. Blinde Fistel an Stelle des äußeren Gehörganges

Abb. 7. Blinde Fisteln hinter der Ohrmuschel

zum äußeren Gehörgang. Kleine, verwischte Concha. Anstelle des äußeren Gehörganges ist eine doppelseitige, blinde, 1—2 mm tiefe Fistel zu sehen (Abb. 6). Es sind zwei, 2—3 mm über und außerhalb der Helixwurzel gelagerte doppelseitige blinde Fisteln zu beobachten (Abb. 7). Das Mastoidrelief beiderseits verwischt. Das Kind nimmt noch nicht die stärksten Geräusche wahr. Bucco-Pharynxbefund: Makrostomie, hohe und spitzbogenförmige Gaumenwölbung. Die Nasenuntersuchung zeigt eine, teilweise auf der rechten Seite erhaltene Nasenpermeabilität. Rechte Nasenhöhle: reichliche, schleimig-eitrige Sekretion, im übrigen nichts Nennenswertes. Linke Nasenhöhle: das Septum weist eine Crista auf. Die Probe mit der Sondiernadel zeigt: auf der rechten Seite dringt die Nadel im Cavum ein, auf der linken Seite stößt sie auf eine harte Wand. Bei Zuhalten der linken Nasenhöhle und des Mundes erfolgt die Atmung durch die rechte Nasenhöhle, dasselbe Vorgehen an der rechten Nasenhöhle wiederholt, ruft Erstickung hervor.

Zusammenfassung. Ein Kind im Alter von 1 Jahr und 2 Monaten. Komplette mandibulo-faciale Dysostosis, antimongoloide Schrägheit der Lidöffnungen mit Neigung des äußeren Winkels abwärts und Coloboma

der Unterlider, Hypoplasie, hohe und spitzbogenförmige Gaumenwölbung, doppelseitige Mikrotie, Konformationsfehler der Ohrmuscheln, Nichtvorhandensein des äußeren Gehörganges, an dessen Stelle sich beiderseits eine blinde Fistel befindet, blinde Fisteln außerhalb der Helixwurzel, gänzliche Taubheit mit Verwischung des doppelseitigen Mastoidreliefs, einseitige, intranasale Imperforation, starkes Zurückbleiben in der körperlichen und psychomotorischen Entwicklung infolge der durch Encephalographie ersichtlich gemachten, corticalen Atrophieschäden (Abb. 8). Ist der einzige Fall in einer perfekt normalen Familie (drei Generationen).

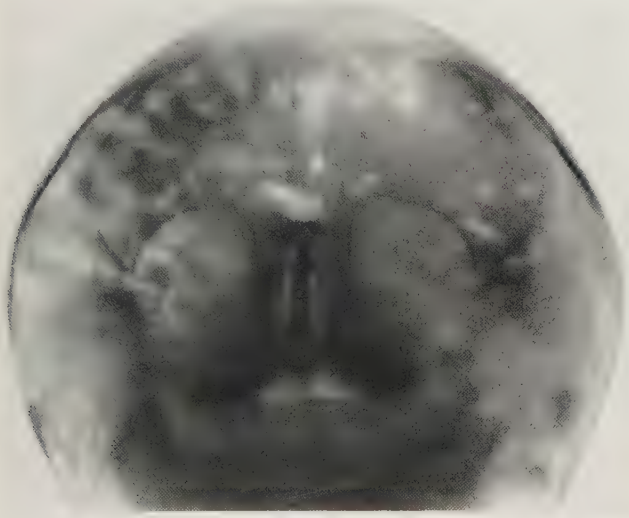


Abb. 8. Corticalatrophie mittels gasiger Encephalographie veranschaulicht

Vierte Beobachtung

S. E., 1 Jahr und 2 Monate, Kr.-Bl.-Nr. 205/1958

Familienuntersuchung. Kein Mitglied litt jemals an einer angeborenen Affektion oder Anomalie. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Vater gesund. Die Mutter im Alter von 24 Jahren weist eine diffuse Struma mit Verhärtungstendenz auf, ferner Parathyroidinsuffizienz sowie eine asthenische Neurose mit vorwiegend vegetativen Störungen. Eine frühere Schwangerschaft verlief normal und das Kind ist gesund. Im Verlaufe der letzten Schwangerschaft, in ihrem zweiten Monat, trat Fieber (38°), Konjunktivalkatarrh, Schnupfen und Angina auf. Nach diesem Fieberanfall, welcher aller Wahrscheinlichkeit nach einer Rubeolainfektion zugeschrieben werden muß, hielt die Mutter eine karenzierende Diät und litt des öfteren an psychischen Störungen.

Persönliche Anamnese. Kind normal geboren, Gewicht 3100 g. Normale Entwicklung bis zum zweiten Monat, als Fieber einsetzt und das Körpergewicht abnimmt (2000 g). Wird in der Kinderabteilung eines Krankenhauses interniert, wo die Diagnose auf Lungentuberkulose gestellt wird und eine dementsprechende

Behandlung in Anwendung kommt. Die Lungenschäden vernarben und das Kind bekommt sein normales Körpergewicht wieder.

Status. Das Kind ist verhältnismäßig gut entwickelt, wiegt 10500 g und hat eine Größe von 77 cm. Allgemeinzustand gut. Atmet geräuschvoll und weist chronische Adenoitis auf. Erhebt sich von selbst, doch kann es nicht ohne Unterstützung gehen. Bei seinem Alter kann es nicht eine einzige Silbe aussprechen.

Bei der klinischen, allgemeinen Untersuchung wurde in der Prätragusgegend beider Ohren eine Hautbildung von der Größe eines Kirschkernes, einfach beim R.A., zweilappig beim L.A. festgestellt (Abb. 9). Zentral- und Seitenschneidezähne, ebenso wie die ersten oberen und unteren Mahlzähne sind vorhanden. Eine Skeletuntersuchung zeigt eine im Rückensegment deutlichere Abweichung der Wirbelsäule sowie Konformationsfehler der Rippen.

Abb. 9. Hautfalte in der Prätragusgegend

Der Röntgenbefund des Thorax und der Wirbelsäule zeigt vielfache Entwicklungsanomalien wie:

a) Mißbildungen und beiderseits Rippensynostosis (je zwei und drei Rippen sind miteinander verwachsen).

b) Zahlreiche Halswirbel und Klaffen der Wirbelkörper (Rachischisis), zweispaltige Milz und Skoliosis (Abb. 10).

Röntgenbild des Schädels normal.

Augenstatus. R.A.: Augenbrauengegend normal; Augenlider leicht eingedrückt. Die Augenhöhle hat ein kleineres Volumen. Lidconjunctiva sowie jene des Hintergrundes der Augensäcke sind normal. Auf der Bulbärconjunctiva beobachtet man eine weiche Prominenz von der Größe eines Olivenkernes im unteren äußeren Sektor der Augenhöhle, zwischen dem rechten äußeren und dem rechten unteren Muskel, knapp über dem Limbus gelegen, von rosa-weißlicher Färbung mit schwacher gelblicher Nuance, weich, beim Betasten schmerzlos, von der an ihr haftenden Conjunctiva bedeckt. Weiterhin beobachtet man einige feine Haare auf der Oberfläche dieser Bildung dort, wo sie über den Limbus herübergreift (Abb. 11). Ihr äußerer Rand enthält eine weißliche mit dem Corneagewebe verwachsene Zone. Der Corneadurchmesser ist kleiner als normal (8 mm). Die Cornea selbst ist klar durchsichtig, außer an der Limbuszone zwischen 7 und 8 Uhr, wo sie von der Bildung bedeckt ist.

Der Augenhintergrund ist normal.

L.A.: Augenbrauengegend normal. Ebenso wie am rechten Auge sind auch hier die Augenlider eingedrückter, mit mehr verstopften Sulcus palpebralis, der Augapfel ist kleiner als normal. Der Aspekt der Palpebral- und Bulbärconjunctiva ist normal. Die Cornea hat einen unternormalen Durchmesser (8 mm). Der Augenhintergrund ist klar erkennbar.

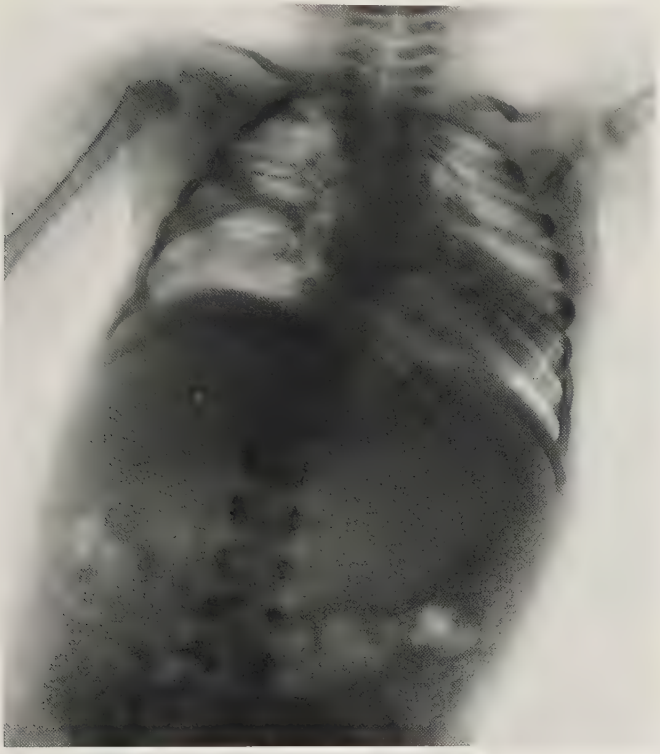


Abb. 10. Rachischisis skoliosis, zweispaltige Milz

Abb. 11. Dermoidcyste des Sklerocornealimbus am R.A.

Augentonus beiderseits in normalen Grenzen. Das Auge bewegt sich nach allen Richtungen hin normal.

Laboratoriumsbefunde. B.K.-Reaktion im Blut und Cerebrospinalflüssigkeit negativ. Hämogramm: 3580000 rote Blutkörperchen, 7200 weiße Blutkörperchen. N = 73%, L = 24%, B = 1%, E = 2%. Urin: Albumin und Glykose nicht vorhanden, Bodensatz normal. Reaktion auf Tuberkulin: 1/10000 positiv. Reaktion auf Toxoplasmose: negativ.

Die histologische Untersuchung des Epidermoids hat erwiesen, daß die Wand der Bildung von einem Plattenepithel bedeckt ist, und daß zwischen diesem und der Conjunctiva sich ein dichtes fibröses Gewebe mit zahlreichen unentwickelten Haaren befindet, neben welchen kleine Talgdrüsen zu beobachten sind. Die Zellen des Plattenepithels bilden in mehreren Teilen der Wand kleine, epidermische Läppchen.

Abb. 12. Asymmetrischer Exophthalmus der kranio-hypophysären Dysostosis beim Hand-Schüller-Christianschen Syndrom

Zusammenfassung. Ein Kind im Alter von 1 Jahr und 2 Monaten weist auf: Epibulbärdermoid, doppelseitige auriculäre Hautfalten, geistigen Schwachsinn, Anomalien in der Entwicklung des Thorax und der Wirbelsäule (Rachischisis), zweispaltige Milz und Skoliosis.

Fünfte Beobachtung

G.I., im Alter von 1 Jahr und 9 Monaten, Kr.-Bl.-Nr. 848/1953 (Abb. 12).

Persönliche Anamnese. Geburt normal, an der Mutterbrust gestillt. Normale Entwicklung durch 6 Wochen, als Erbrechen, Durst, Appetitlosigkeit, doppelseitiger Exophthalmus, deutlicher am R.A. sowie eine Erhöhung in der rechten Schläfengegend auftreten. Normale Intelligenz, ohne psychische Störungen. Haut blaß, der Bauch infolge des enorm erweiterten Magens ausgedehnt. Kollaterale Venenzirkulation in der epigastrischen Gegend. Lebervolumen etwas vergrößert, Milz normal, generalisierte Mikropolyadenopathie. Die rechte Schläfengegend steht ab in der Form einer Erhöhung mit undeutlichen Abgrenzungen und mit kollateraler Zirkulation an diesem Niveau. Weist Anzeichen eines Diabetes insipidus auf, indem es mehr als 4000 g Flüssigkeit innerhalb 24 Std aufnimmt. Polyurie, klarer Urin.

Augenstatus. Doppelseitiger Exophthalmus (22 mm R.A., 17 mm L.A.) mit Verschiebung des rechten Augapfels nach unten und einwärts. Augenhintergrund normal.

Der Röntgenbefund des Schädels zeigt an der rechten Schläfe eine Knochenverdünnung von $^2/_3$ cm bei Nichtvorhandensein der einförmigen Substanz; eine ähnliche Erscheinung jedoch von kleineren Dimensionen kann auch am Niveau des rechten Os parietale beobachtet werden.

Laboratoriumsbefunde. B.W.-Reaktion negativ. Hämoleukogramm normal. Urindichtigkeit: 1000. Nichtvorhandensein der doppellichtbrechenden Körper.

Zusammenfassung. Ein Kind im Alter von 1 Jahr und 9 Monaten mit osteo-neuro-endokriner Dysplasie (Hand-Schüller-Christiansche Krankheit).

Eine Röntgentherapie konnte nicht zu Ende geführt werden, da das Kind mit Symptomen eines Lungenödems starb. Der Leichenbefund bestätigte die Diagnose, wobei vielfache, osteo-viscerale, xanthomatöse Histiocytome augenscheinlich wurden. Der Exophthalmus ist eine Folge des Vorhandenseins eines xanthomatösen Gewebes am Niveau der Augenhöhle.

Erörterung

Die Schädeldysostosis beginnt im allgemeine mit einer Entzündung in den Zonen der Nahtverbindung und verursacht von allem Anfang an eine Hemmung im Wachstum und als Folge davon Synostosis. In einer fortgeschritteneren Phase generalisieren sich die Nahtverbindungssynostosen, worauf kompensatorische Ektasie des Schädels auftritt, so wie es unsere ersten zwei Beobachtungen zeigen. In der dritten Phase treten Kompressionen am Hirnniveau, ganz besonders am Niveau der Schädelbasis auf, welche den Sinus des Os sphenoidale angreifen und in der Folge Seh-, Geruchs-, neurologische und psychische Störungen verursachen (s. Beobachtungen 1, 2, 3).

Augenstörungen traten als Folge der Veränderungen der Knochenorbita ein (s. Beobachtungen 1, 2, 3). Die Vergrößerung des interorbitären Raumes, die Verringerung des antero-posterioren Durchmessers, sowie die Verringerung des Canalis opticus bewirken Exophthalmus, oculo-motorische Lähmungen und optische Atrophie. Die Kopfschmerzen sind auf Hypertension zurückzuführen (Beobachtungen 1 und 2).

Unter den kranio-facialen Dysostosen ist die mandibulo-faciale Dysostosis, wie sie von Prof. Franceschetti aus Genf beschrieben worden war, von besonderer Bedeutung, da sie im Rahmen der Syndrome des ersten Kiemenbogens die einzige ist, welche in der vorherrschenden, regelmäßigen oder unregelmäßigen Weise übertragen wird, während für die anderen durch die Störungen des ersten Kiemenbogens verursachten Konformationsfehler bis jetzt kein Erblichkeitstypus identifiziert werden konnte. Crouzon und Chatelaine vor 25 Jahren, in neuerer Zeit Franceschetti und Klein, haben die Theorie einer Dystrophie teratologischer, Natur, welche von Generation zu Generation übertragen wird, vertreten, doch muß diese Ansicht infolge Auftretens vereinzelter Fälle (Beobachtung 4) berichtigt werden.

Als ätiologische Faktoren wurden nacheinander angesehen: Lues, Rachitismus, endokrine Störungen, jüngst Rubeolaembryopathie, was Infektionen der Mutter mit Auftreten von frühreifen Synostosen hervorrufen würde. Es ist bekannt, daß jedes Organ in seiner Entwicklung eine

Periode des Maximalwachstums aufweist, während es sich dann, wenn der embryonale Stoffwechsel durch Kälte, Nahrung, Infektionen gehemmt ist oder wenn der Embryo in ein ungünstiges Milieu kommt, nicht normal zu entwickeln vermag und lokalisierte Dystrophien auftreten. Es treten dann vorübergehend Störungen des embryonalen Stoffwechsels auf, welche nicht nur einer Toxiinfektion der Mutter, sondern auch einem fehlerhaften Sitz des Eies, einer amniotischen Adhärenz, einem Placentainfarkt zugeschrieben werden könnten. Gudden hat bei Anwendung von Carotisunterbindung Mißbildungen ohne Synostosis erzielt, während er bei Unterbindung der Jugularvene Dysostosis ohne Mißbildungen beobachtete. Ida Mann nimmt an, daß die Störungen eine Gleichgewichtsstörung in der Entwicklung des mittleren Visceralkeimblattes gegenüber dem neuralen Ektoderm hervorrufen. In unseren Beobachtungen wurden Schwangerschaftstörungen (Beobachtung 3 und 5) oder spontane Aborte (Beobachtung 1) erwähnt. Wolff ist es gelungen, auf Hühnerembryonen, durch Bestrahlung des Mittelhirns, Konformationsfehler am oberen Gesichtsteil mit Atrophie des ersten Kiemenbogens hervorzurufen. Bei Bestrahlung der Augenblasen wird auch Mikrophthalmus erzielt.

Park und Power nehmen als primäre Ursache der kranio-facialen Dysostosis eine mangelhafte Entwicklung des embryonalen, knochenbildenden Bindegewebes an und schlagen vor, in diesen Fällen die mucopoly-saccharidischen Faktoren zu untersuchen und eine biochemische Untersuchung des enzymatischen knochenbildenden Systems vorzunehmen. Die verschiedenen Schädeldystrophien, die kleido-kranialen, kranio-orbito-facialen oder mandibulo-facialen, stellen nichts anderes dar als mehr oder weniger komplizierte Formen eines und desselben pathologischen Prozesses. Mit Bezug auf die kranio-hypophysäre Dysostosis zeigen moderne Forschungen über das reticulo-endotheliale System, daß es sich in diesen Fällen um xanthomatöse Zellen mit Protoplasma, angefüllt mit doppellichtbrechenden Xanthingranulationen handelt, welch letztere aus den adventitiellen Zellen, aus Histocyten und Fibrocyten stammen, und zuweilen zu Riesenzellen, ähnlich denen der Lymphogranulomatose ausarten können. Vom anatomisch-klinischen Gesichtspunkte aus, wie es auch unsere Beobachtung erwiesen hat, können vielfache, xanthomatöse, osteoviscerale Histiocytome festgestellt werden. Es ist also Aufgabe der Experimentalembryologie, der Genetik und der Biochemie, die Ursachen der verschiedenen dyostogenetischen Störungen, welche der kranio-facialen Dysostosis zugrunde liegen, zu bestimmen.

Zusammenfassung

Es wurde ein morphologisches, ophthalmologisches und radiologisches Studium an fünf Patienten durchgeführt, welche Hemikraniosis, Dysostosis des Crouzonschen Typus, mandibulo-faciale Dysostosis,

Oculo-Auricularsyndrom und der fünfte Fall oto-neuro-endokrine Dysplasie aufwiesen. In jedem einzelnen Fall wurden die Krankheitssymptome analysiert: kranio-orbito-faciale von einer fehlerhaften Entwicklung der linken Halbfacies herrührende Asymmetrie, einseitiger Exophthalmus, ferner im Röntgenbild Hemmung in der Entwicklung des linken Gesichtsmassives und der entsprechenden Hälfte des Unterkiefers — im ersten Falle –, hohe Stirn, Exophthalmusaugen, Adlernase, verwischte Backenknochen, Pseudoprognathismus des Unterkiefers, spitzbogenförmige und enge Gaumenwölbung, unregelmäßige Zahnbildung sowie im Röntgenbild Oxycephalieaspekt mit spitzem Gewölbe, die Augenhöhlen voneinander entfernt, mit einem größeren kraniocaudalen als transversalem Durchmesser, Hypoplasie des Oberkiefers und Jochbeines mit Pseudoprognathismus des Unterkiefers und anteroposterior vergrößerter Sella turcica — im zweiten Fall.

Antimongoloide Schrägheit der Lidöffnungen mit Neigung des äußeren Winkels abwärts und Coloboma des unteren Lides, Hypoplasie der Jochbeingegenden, Makrostomie, hohe und spitzbogenförmige Gaumenwölbung, doppelseitige Mikrotie, Konformationsfehler der Ohrmuscheln, Nichtvorhandensein des äußeren Gehörganges, an dessen Stelle sich beiderseits eine blinde Fistel vorfindet, blinde Fisteln außerhalb der Helixwurzel, gänzliche Taubheit mit Verwischung des Mastoidreliefs, einseitige, intranasale Imperforation, stark zurückgebliebene körperliche und psychomotorische Entwicklung, hervorgerufen durch mittels Encephalographie erwiesenen Corticalatrophieschäden im dritten Fall.

Epibulbärdermoid, doppelseitige auriculäre Hautfalten, Geistesschwäche, Anomalien in der Entwicklung des Thorax und der Wirbelsäule, Rachischisis, zweispaltige Milz und Skoliosis im vierten Fall.

Doppelseitiger Exophthalmus mit Verdünnung des rechten Schläfenbeines und Nichtvorhandensein des Knochens, was den Eindruck einer richtigen Schädeltrepanation macht, nach Röntgenbefund des Schädels eines Kindes im Alter von 1 Jahr und 9 Monaten mit Diabetes insipidus im fünften Fall.

Abschließend erörtern die Verfasser die Ätiologie der kranio-facialen Dysostosis und verweisen auf die Möglichkeit, daß neben den erblichen Fällen auch Formen exogener Natur vorkommen könnten, wobei die Rolle der Embryopathien in deren Hervorbringung hervorgehoben wird.

Literatur

Bamatter, F.: Répercussions sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. Bâle: S. Karger 1949.

Barbu, G., M. Staniceanu, D. Mardare, B. Segal et Silvia Barbu: Un caz de dizostoza mandibulo-facialia. Sindrom Franceschetti. Soc. Stiint. Medic. Iasi, 23 martie, 1960. [Rumänisch.]

Bonnet, P.: Dysostose crânio-faciale et syndactylie. Soc. d'opht. de Lyon, Rev. gén. Ophtal. (Paris) **9**, 78 (1949).

Braun-Vallon, S., J. Lefevre et S. Loewe-Lyon: Un cas de dysostose mandibulo-faciale. La Semaine des Hôpitaux. Ann. Pediat. **35**, 551—554 (1959).

Brégeat, P., et G. Naud: Un nouveau cas de dysostose mandibulo-faciale. Arch. Ophtal. (Paris) **9**, 427 (1949).

Chisleg, Gh., P. Cernea et M. Rusu: Dysostose cranio-faciale héréditaire. Soc. d'opht. de Jassy Rev. gén. Ophtal. (Paris) **19**, 398 (1958).

Crouzon, O.: Dysostose cranio-faciale héréditaire. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **33**, 545—548 (1912).

— Contribution au chapitre des dystrophies cranio-faciales localisées. Presse méd. **75**, 831 (1912).

Delmas-Marsalet, P.: Les dystrophies crâniennes en Oto-Rhino-Laringologie. Chirurgie **4**, 252 (1942).

Duyse, D. van: Macrostomes congénitaux avec tumeurs préauriculaires et dermoide de l'oeil. Ann. Soc. Méd. Gand. **60**, 141 (1882).

Franceschetti, A., et B. Bourquin: Rubéole pendant la grossesse et malformations congénitales de l'enfant. Ann. Oculist. (Paris) **179**, 623—626 (1946).

—, and D. Klein: The mandibulo-facial dysostosis, a new hereditary syndrome. Acta ophthal. (Kbh.) **27**, 143 (1949).

— — Dysostoses. Encyclop. méd. chir. ophtal. **2**, 2140 (1955).

— — et J. Babel: Les manifestations oculaires des troubles du métabolisme des lipides. Congrès d'O.N.O. Internat. Sao-Paulo, 11—17 Juin 1954.

— — et E. Brocher: La dysostose mandibulo-faciale dans les cadre des syndromes du premier arc branchial. J. suiss. Méd. **89**, 478 (1959).

—, et M. Valerio: Malformations associées des yeux et des oreilles. Confin. neurol. (Basel) **6**, 255 (1945).

—, et P. Zwahlen: Un nouveau syndrome: La dysostose mandibulo-faciale. Bull. Acad. Suisse Sci. Méd. **60** (1944).

François, J., et G. Verriest: Les effets malformatifs chez l'enfant des infections virales de la mère. Ann. Oculist (Paris) **189**, 269—302 (1956).

Frendenberg, E.: Cas presenté au Congrès de Pédiatrie de Bâle, 1951. Ann. paediat. (Basel) **178**, 376 (1951).

Giza, T., N. Hornik et K. Pietrzky: Un syndrome complet de dysostose mandibulo-faciale (Franceschetti) chez une fillette de 6 mois. J. Génét. hum. **8**, 192—198 (1959).

Goldenhar, M. B. S.: Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille. Thèse de Genève 1952.

Hallermann, W.: Vogelgesicht und Cataracta genitacon. Klin. Mbl. Augenheilk. **113**, 315 (1948).

Harman, B.: Multiple anomalies in a child. Trans. ophthal. Soc. U. K. **24**, 325 (1904).

Harrison, S. A.: Treacher collins syndrome. Brit. J. plast. Surg. **3**, 282 (1951).

Henri, Fischer: Les dysmorphies congénitales cranio-faciales et leurs syndromes cliniques. Paris: Vigot Frères 1929.

Horner, W. D., and F. C. Cordes: Congenital coloboma of the upper eyelid with dermoids of cornea. Amer. J. Ophthal. **12**, 959 (1929).

Isakowitz, J.: Eine seltene erbliche Anomalie der Lidspalte (atypisches Lidkolobom?). Klin. Mbl. Augenheilk. **78**, 509 (1927).

Jorio, S.: Sui tumori congeniti epibulbari (a tipo familiare, od associato a mal formazioni facciali multiple. Rass. ital. Ottal. **17**, 259 (1936).

Keizer, D. P. R.: Dysostosis mandibulo-facialis (Franceschetti-Zwahlen). Ned. T. Geneesk. **94**, 1195 (1950).

Lint, A. van, et P. Henneberg: Atrophie (colobome) des paupières inferieur. Bull. Soc. belge Ophtal. **73**, 51 (1936).
Mann, L : Developmental abnormalities of the eye. London: Cambridge University Press 1937.
Mattson, R.: Bilateral epibulbar lipodermoids and eyelid coloboma, caruncular malformation, anterior polar cataract, abductional insufficiency and acquired conjunctival cyst in the same patient. Acta ophthal. (Kbh.) **25**, 321 (1947).
McEnery, E. T., and Brennemann: Multiple facial anomalies. J. Pediat. **11**, 468 (1937).
McKenzie, D.: Congenital deformity of the left tragus and corresponding half of face. Proc. roy. Soc. Med. **7**, 67 (1913/14).
O'Connor, G. B., and M. E. Conway: Treacher collins syndrome (dysostosis mandibulo-facialis). Plast. reconstr. Surg. **5**, 419 (1950).
Patry, A.: Contribution à l'étude des lésions oculaires dans les malformations craniennes, spécialement dans l'oxicéphalie. Thèse de Paris 1905.
Paufique, I., Etienne et P. G. Moreau: Un cas de dysostose mandibulo-faciale (syndrome de Franceschetti) avec dérmoide de la cornée. Soc. d'opht. de Lyon, 21 octobre 1951.
Pesme, P.: Dysostose cränio-faciale. Arch. Ophtal. (Paris) **46**, 738 (1929).
Ronconi, G., e A. Pretto: Contributo casuistico alla sindrome de J. François. Acta paediat. lat. (Parma) **12**, 653—661 (1959).
Roussel, F.: Contribution à l'étude de la dysostose mandibulo-faciale. Ann. Oculist. (Paris) **184**, 788 (1951).
Ruttin, E.: Zur Frage der Fistula auris congenita und der Aurikularanhänge. Wien. med. Wschr. **77**, 1019 (1927).
Streiff, E. B.: Dysmorphie mandibulo-faciale (tête d'oiseau) et altérations oculaires. Ophthalmologica (Basel) **120**, 79 (1960).
Tranos, L., et P. Velissaropoulos: Sur la dysostose mandibulo-faciale. Soc. Héllén d'ophtal. Nov. 1951.
Vancea, P., et E. Tudor: Embryopathie rubéoleuse. Microphtalmie bilaterale. Kyste dérmoide du limbe scléro-cornéen O.D. Anomalies congénitales multiples du torax et de la colonne vertébrale. Rétards du developement psycho-moteur. Ophthalmologica (Basel) **139**, 105—111 (1960).
Waardenburg, P., u. H. Navis: Beitrag zur Kenntnis der Dysostosis mandibulo-facialis und ihrer Ontogenese. Acta genet. (Basel) **1**, 219 (1949).
Weyers, H.: Zur Klinik und Pathologie der Dysostosis mandibulo-facialis. Z. Kinderheilk. **69**, 207 (1951).
Wolff, E.: Recherches expérimentales sur l'otocéphalie et les malformations fondamentales de la face. Arch. Anat. (Strasbourg) **18**, 229 (1934).
Wright, S.: On the genetics of subnormal developement of the head (otocephaly) in the guinea pigs. Genetics **19**, 471 (1934).

Prof. Dr. P. Vancea,
Augenklinik des Medizinischen Instituts Jassy,
Jassy (Rumänien)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 376—381 (1961)

Aus der Clínica Alemana, Córdoba (Argentinien)
(Direktor: Prof. Dr. P. Busse Grawitz)

Der Entzündungsfaktor („Abbaufaktor") ist über 2400 mal kleiner als Leukocyten!

Von

P. Busse Grawitz

Mit 2 Textabbildungen

Fragestellung

Wenn man im Zentrum der Hornhaut eines Kaninchens eine aseptische Wunde setzt, erscheinen im Gewebe der Wundränder von der 5. Std an regelmäßig leukocytoide Vorstufen und leukocytäre Entzündungszellen. Da in so frühen Stadien niemals solche Elemente in der Zwischenzone, die die zentrale Hornhautwunde von der entzündeten Zone am Limbus trennt, angetroffen werden, hatte man bisher eine Cohnheimsche Hypothese zur Deutung dieser Befunde herangezogen und angenommen, daß „Leukocyten" aus der Tränenflüssigkeit in die Wundränder eingewandert seien.

Nun hatten systematische Versuche aber ergeben, daß die frühe Entzündung der Wundränder *ausbleibt*, wenn man am fixierten Kaninchenkopf einen Glaszylinder auf den Augapfel setzt, so daß sich Tränenflüssigkeit, die viele leukocytäre Wanderzellen enthält, über der Hornhaut ansammelt; oder wenn man eine Celluloidscheibe, Illustrationspapier oder Nylon auf eine im Zentrum verletzte Hornhaut legt; daß sie aber *eintritt*, wenn man die Cornea mit Filtrierpapier bedeckt.

Dieses unterschiedliche Verhalten ist mit der erwähnten Cohnheimschen Hypothese offenbar *nicht* zu erklären, denn die konjunktivalen leukocytären Wanderzellen haben bei *allen* genannten Versuchsanordnungen Zutritt zum Wundspalt und werden dort auch in solchen Fällen angetroffen, bei denen Entzündungszellen im Hornhautgewebe regelmäßig vermißt werden.

Umfangreiche Versuche (Busse Grawitz 1958), die diese Befunde aufklären sollten, hatten ergeben, daß es nicht die *Zellen* der entzündlichen Tränenflüssigkeit sind, die die frühen histologischen Entzündungsbilder im Hornhautzentrum hervorbringen, sondern ein gleichfalls in dieser enthaltener stofflicher Faktor oder Faktorenkomplex, der von der konkomitant entzündeten Bindehaut laufend an die Tränenflüssigkeit abgegeben wird, und der ein Zu-Leukocyten-werden der Hornhautelemente hervorruft. Dieser Faktor wurde zuerst (Busse Grawitz 1946) in der Lymphe von Implantationswunden nachgewiesen und — weil er

in implantierten Hornhautstückchen „zelligen Abbau" (P. Grawitz 1893), d. h. histologische Entzündungsbilder hervorruft — als „Abbaufaktor" bezeichnet.

Der Abbaufaktor ist chemisch sehr labil, er wird durch Luft sofort zerstört und zerfällt spontan nach kurzer Zeit.

Diese große Labilität des Abbaufaktors erklärt es, daß, wenn er im Zylinder stagniert, oder wenn er den Umweg unter einer undurchlässigen Deckschicht machen muß, zerfällt, ehe er zu der Wunde gelangt.

Wenn diese Überlegung richtig ist, dann müßte eine Entzündung der zentralen Wundränder auch stattfinden, wenn man das Auge mit Filtermembranen bedeckt, deren Porengröße zwar unter der des Durchmessers leukocytärer Wanderzellen, aber über der Teilchengröße des Abbaufaktors liegt; ja, in der Verwendung von Filtermembranen bekannter Porengröße wäre eine Methode gegeben, die es ermöglicht, die Teilchengröße des seiner Natur nach weitgehend unbekannten Abbaufaktors zu ermitteln.

Diese Versuche waren durch das Entgegenkommen der Membranfiltergesellschaft G.m.b.H. Göttingen sehr erleichtert, die mir Muster von Membranfiltern nach Prof. Zsigmondy zur Verfügung stellte, wofür ich ihr auch an dieser Stelle meinen Dank ausspreche.

Technik

Bei Kaninchen von 1 kg Körpergewicht wird ein Auge aus der Orbita luxiert und das Nicklid mit der Kocher-Klemme gefaßt. Mit der Rasierklinge wird ein flacher, nicht perforierender Einschnitt in die Mitte der Hornhaut gemacht. Nun wird die Hornhaut mit einem kreisförmigen Blatt von 20 mm Durchmesser des betreffenden Stoffes bzw. Membranfilters bedeckt und das Blatt mit der Beere des kleinen Fingers auf der Hornhaut festgehalten. Der Finger drückt das Auge in die Orbita und der Assistent ordnet mit einer anatomischen Pinzette das Blatt so, daß es allseitig auf Augapfel und unter die Lider zu liegen kommt. Erst dann wird der Finger entfernt, das Nicklid befreit und die angehobenen Lieder mit vier Michelschen Klammern geschlossen. 9 Std später wird das Tier getötet und die Hornhaut in Sagittalschnitten, die senkrecht zur Schnittwunde fallen, nach HE-Färbung untersucht.

Es wurden Membranfilter von Porengrößen zwischen 1000 und 100 mμ in einfacher und zum Teil auch in doppelter Lage untersucht und, als sich alle diese als durchlässig für den Abbaufaktor erwiesen hatten, wurden mir von der genannten Firma Ultrafein- und Ultracellafilter zur Verfügung gestellt, deren feinste eine Porengröße von weniger als 5 mμ haben und deren Filtrate im Sinne der Sulfosalicylsäurereaktion eiweißfrei sind. Bei den letztgenannten Filtern wurden Scheiben von 15 mm Durchmesser verwandt. Einige Spezialfilter, z. B. Membranen, Lsg. 60 sind nämlich ähnlich hart wie Celluloid, und Scheiben von 20 mm ⌀ schmiegen sich der Hornhaut nicht an, sondern liegen ihr als flaches Dach auf, so daß man ihre scharfen Ränder seitlich abstehend durch die Lider hindurch tasten kann. In solchen Fällen hat die entzündliche Tränenflüssigkeit *leichteren* Zutritt zur Wunde, womit eine Fehlerquelle gegeben ist.

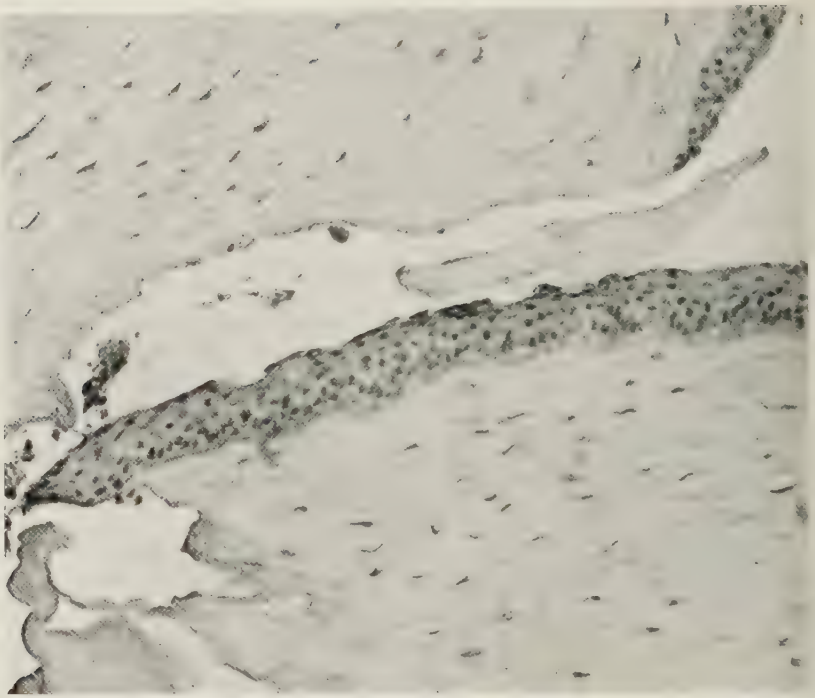


Abb. 1. 9 Std alte zentrale Hornhautwunde. Der Augapfel war während der Versuchsdauer mit Nylon bedeckt. Trotzdem (inkonstant) konjunktivale leukocytäre Wanderzellen im Wundspalt liegen, zeigt das Hornhautgewebe keine Entzündung, weil der Abbaufaktor auf dem Weg Conjunctiva—Hornhautmitte, des größeren Umweges wegen, zerfiel

Zur Kontrolle werden Versuche gemacht, bei denen der Augapfel mit Scheiben von 20 mm ⌀ von Illustrationspapier, Nylon oder 2—4 Lagen Filtrierpapier bedeckt wurde; und ebensolche mit Celluloidscheiben und Münzen von 15 mm ⌀. Durch Filtrierpapier passieren die roten und die weißen Blutkörperchen, seine maximale Porengröße liegt also oberhalb von 12000 mμ. Nylon, Celluloid und Metall besitzen keine Poren, Illustrationspapier läßt Wasser nur sehr langsam passieren.

Nach 9 Std wurde das Tier getötet, die Hornhaut entnommen, in Formol fixiert.

Alle Versuche wurden mindestens doppelt ausgeführt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse aller Versuche sind aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlich.

Als Kriterium diente der histologische Befund der Wundränder: entweder ist keine nennenswerte Entzündung eingetreten: die Hornhautkörper haben sich zu (verbreiterten) B- bzw. zu *wenig* ausgebildeten (präleukocytären) C-Formen verändert; das ist auch ohne zusätzliche Zufuhr von Abbaufaktor möglich (Busse Grawitz 1946, 1954). Oder aber die Wundränder zeigen Entzündung, d. h. sie enthalten *gut* ausgebildete leukocytäre C- und D-Formen und ihre Vorstufen; in solchen

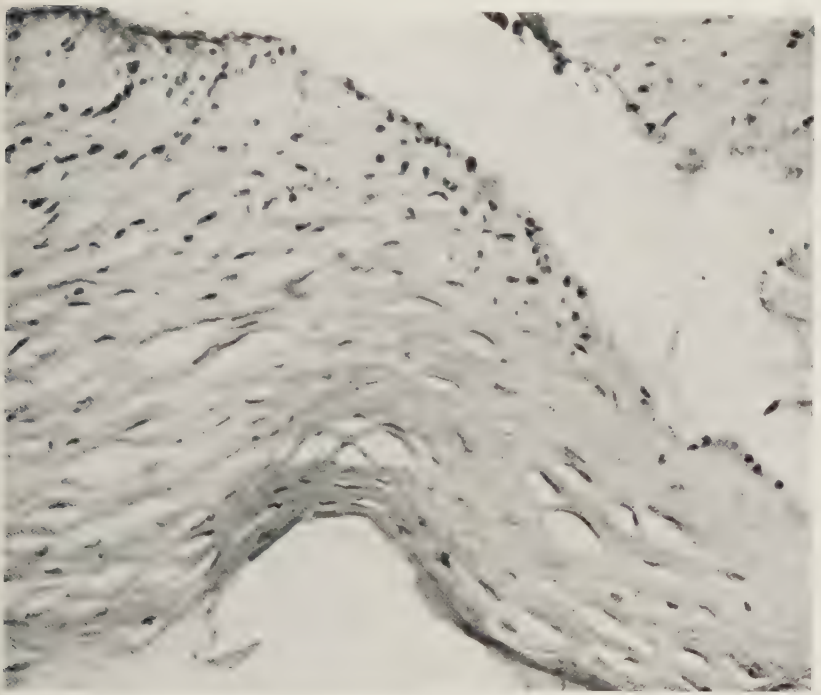


Abb. 2. 9 Std alte zentrale Hornhautwunde. Der Augapfel war während der Versuchsdauer mit dem eiweißundurchlässigen Ultracellafilter Lsg 60 bedeckt. Trotzdem ist starke Entzündung der Wundränder eingetreten, womit bewiesen ist, daß der Abbaufaktor diese Filtermembran passiert hat. Wanderzellen fehlen in den Wundspalten in über 90% der Versuche

Fällen ist manchmal auch die Intercellularsubstanz in den entzündlichen Umwandlungsprozeß des Hornhautgewebes mit einbezogen, und außer D-Formen erkennt man protoplasmatisch veränderte Fasern mit Kerneinschlüssen.

Die Bezeichnung „B" besagt also, daß bei dem betreffenden Versuch keine nachweisbaren Mengen von Abbaufaktor zur Wunde gelangten; die Angabe „C"

Tabelle 1. *Reaktion einer zentralen Hornhautwunde nach Auflegen einer Lage verschieden durchlässiger Stoffe, zwischen Hornhaut und Lider*

Art des dazwischengeschalteten Stoffes	Maximale Porengröße in mμ	Ergebnisse[1]
Filtrierpapier	>12000	D D
Membranfilter 1 . . .	>1000	D D
Membranfilter 3 . . .	500	D D
Membranfilter 5 . . .	400	C D
Membranfilter 7 . . .	275	D C
Membranfilter 9 . . .	200	D D D
Ultrafeinfilter g . . .	100	D D D
Ultrafeinfilter f . . .	20	D D D
Ultrafeinfilter fff . .	<5	D D D D
Ultracellafilter Lsg 60	<5	D C D D
Illustrationspapier . .	?	C B
Nylon	0	B B
Celluloid	0	B B
Kupfermünze	0	B
Nickelmünze	0	B

[1] B = negativ, C = schwach positiv, D = positiv.

bezieht sich ausschließlich auf gut ausgebildete leukocytoide Vorstadien und bedeutet, daß geringe Quantitäten von Abbaufaktor im Spiele waren. Die Anwesenheit von ausgebildeten „D"-Zellen (mit mindestens zwei getrennten, kompakten Kernmassen) beweist, daß Abbaufaktor in wirksamer Konzentration zum Wundgebiet gelangte. Wenn „D"-Zellen vorhanden sind, finden sich regelmäßig auch ihre Vorstufen, ebenso bei den „C"- auch „B"-Formen. Es wird also nur das am meisten ausgebildete Stadium in den Tabellen vermerkt. Jeder Buchstabe entspricht einem Versuch.

Tabelle 2. *Reaktion einer zentralen Hornhautwunde nach Auflegen mehrerer Lagen verschieden durchlässiger Filtermembranen zwischen Hornhaut und Lider*

Zahl und Art der Filtermembranen	Ergebnisse[1]
2 Filtrierpapiere	D D
3 Filtrierpapiere	D D
4 Filtrierpapiere	B B
2 Membranfilter 1 . . .	D
2 Membranfilter 5 . . .	D
2 Membranfilter 9 . . .	B B
2 Ultrafeinfilter g . . .	D B D B
2 Ultrafeinfilter f . . .	B D C
2 Ultrafeinfilter fff . .	C C
2 Ultracellafilter Lsg 60.	B C C

[1] B = negativ, C = schwach positiv, D = positiv.

Aus diesen Resultaten ergibt sich, daß der Abbaufaktor ohne weiteres auch die engporigen Membranen passiert. Seine Teilchengröße liegt unter $5\,\mu$, sein Molekül ist also kleiner als ein Eeiweißmolekül.

Als Ergänzung bringe ich die Ergebnisse, die ich erhielt, als ich statt einer, *mehrere* Lagen Filtermaterial zwischen Augenbulbus und Lider schaltete (Tabelle 2).

Die Versuche mit mehrschichtigen Filtern zeigen also, daß der Abbaufaktor durch die in der Versuchsanordnung bedingte langsamere Filtration häufig bereits zerfallen ist, ehe er an das Wundgewebe gelangt. Eine vierfache Lage von Filtrierpapier verzögert seine Passage so stark, daß er regelmäßig zerfällt, bevor er das Gewebe erreicht. Dagegen kann er offensichtlich auch doppelte Lagen aller Filtermembranen passieren, wenngleich die Passage in einem Teil mit einer solchen Verzögerung geschah, daß er nicht mehr in wirksamer Konzentration zum Wundgewebe gelangte.

Zusammenfassung

Die zentrale Keratitis wird nicht von dem leukocytären Zellen der Tränenflüssigkeit, sondern von einem stofflichen Faktor (Abbaufaktor) bedingt, der von der konkomitant entzündeten Bindehaut in die Tränenflüssigkeit abgesondert wird.

Da der Abbaufaktor rasch zerfällt, bleibt die Entzündung der Ränder einer zentralen Hornhautwunde aus, wenn man den Augapfel mit der Scheibe eines undurchlässigen Materials, z. B. Nylon oder Celluloid bedeckt. Dagegen tritt eine Entzündung der Wundränder ein, auch wenn

man Filtermembranen bekannter Porengrößen bis herab zu weniger als 5 mμ Porendurchmesser verwendet.

Daraus ergibt sich, daß die Teilchengröße des Abbaufaktors unterhalb dieses Wertes liegt, also über 2400mal kleiner ist als die der Leukocyten, denen man bisher die zelligen Entzündungsreaktionen zuschrieb.

Es ergibt sich ferner, *daß der gesuchte Abbaufaktor*, seiner Kleinheit wegen, *kein Eiweißkörper sein kann.*

Literatur

Busse Grawitz, P.: Experimentelle Grundlagen zu einer modernen Pathologie. Basel: Benno Schwabe & Co. 1946.

— Beiträge zur Physiologie der Keratitis. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **155**, 238 (1954).

— Der Einfluß der entzündlichen Tränenflüssigkeit auf die Keratitis. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 388 (1958).

Grawitz, P.: Atlas der Pathologischen Gewebelehre. Berlin: Richard Schoetz 1893.

Professor Dr. P. Busse Grawitz, Calle Esquiú 247, Córdoba (Argentinien)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 382 –388 (1961)

Aus der Augenklinik der Medizinischen Universität Pécs, Ungarn
(Direktor: Prof. Dr. B. Boros)

Pharmakologische Wechselwirkungen am isolierten Irismuskelpräparat

Von

B. Boros und I. Takáts

Mit 4 Textabbildungen

Der *qualitative* Effekt der Medikamente, welche auf die autonom innervierte Muskulatur der Regenbogenhaut eine Wirkung ausüben, darf auf Grund älterer Untersuchungen (Kölliker, Langley, Anderson, Wessely, Hurwitz, Hess, Poos) als in mancher Hinsicht geklärt betrachtet werden. Allein die Untersuchung dieser Medikamente von *quantitativer* Seite ist aus technischen Gründen längere Zeit hindurch unterblieben. Die Klärung der pharmakodynamischen Wirkung der einzelnen Mimetica, hauptsächlich aber die Klärung der Antagonismen auf diesem Wege, ist eine für die Praxis sehr wichtige Frage.

Die Miotica werden in Mischtropfen zur Steigerung der Wirkung auf einem sehr wichtigen Gebiet der Augenheilkunde verwendet. Wenn man aber hinsichtlich des Wirkungsgrades die Meinung vertreten würde, daß eine wahllose simultane Verwendung von Mitteln mit verschiedenem Angriffspunkt einfach auf Grund ihrer potenzierten Summation einen Vorteil bedeutet, so könnte sich der eingeschlagene Weg mitunter fragwürdig gestalten. Beobachtet man nämlich die Wirkung der Mischtropfen in der Praxis, so ergeben sich mehrere Fragen.

Wir konnten beobachten, daß in dem Falle, wenn wir bei einem glaukomatösen Augenpaar in das eine Auge ein Mioticum verabreichten und in das andere Mischtropfen einträufelten, die Tropfen weniger wirksam waren, als wenn das Mioticum separat verabfolgt wurde. Das gleichzeitig verabreichte Pilocarpin und Eserin sind von stärkerer Wirkung als das Pilocarpin allein; die gemeinsame Wirkung ist aber keineswegs so ausgesprochen, als wenn Eserin allein gegeben wird. Hieraus ergibt sich, daß die Cholinergica und die Cholinesteraseinhibitoren nicht unbedingt Synergisten darstellen. Das Eserin hemmt die Wirkung des DFP (Diisopropyl-Fluorophosphat); wird aber zuerst DFP gegeben und erst nachher Eserin oder Prostigmin eingeträufelt, so ist die Pupillenverengerung wirksamer. Hieraus folgt wiederum, daß die Anticholesterasen unter gewissen Umständen ihre Wirkung mit verschiedener Intensität entfalten. Es ist ferner bekannt, daß durch Pilocarpin die Wirkung des Eserins und die des DFP gedämpft wird (Swan, Gehrsitz)

und daß die oft starke Nebenwirkung des DFP — wegen welcher auf seine Anwendung oft verzichtet werden muß — verträglicher wird.

Diese klinischen Angaben zeigen, daß dem Irisreceptor-Mechanismus hinsichtlich seiner Reaktivität Grenzen gesetzt sind: Ein verhältnismäßig schwächeres Mioticum vermag nämlich die Reaktivität gegen ein stärkeres Mioticum herabzusetzen. Das schablonenhafte Verordnen von gewissen Miotica ist also unangebracht, und die Frage, welche Kombination der einzelnen antiglaukomatösen Mittel bei der Therapie des Glaukoms vorteilhafter ist, stellt kein unwesentliches Problem dar.

Die Widersprüche, welche bei den die antagonistischen Wirkungen untersuchenden Autoren angetroffen werden können, sind wahrscheinlich durch Unterschiede in der Methode bedingt. Bei Beobachtungen nach perkonjunktivaler Einträufelung von Mischtropfen läßt es sich lediglich aus dem Grad der Miosis, wie auch auf Grund der drucksenkenden Wirkung schwer beurteilen, ob es sich um Synergismus oder Hemmung handelt. Bei den manometrisch fermenttechnischen (Leydhecker) und pupillographischen Methoden (Löwenstein, Löwenfeld) wird die Wirkung der Miotica durch die Cholinesteraseaktivität geprüft. Aber selbst die auf diese Art und Weise gewonnenen Angaben geben keine beruhigende Antwort auf die Frage, unter welchen Bedingungen die einzelnen Miotica sich in ihrer Wirkung gegenseitig unterstützen oder schwächen. Zur Erforschung der vorteilhaften Bedingungen der kompetitiven Antagonismen – d. h. des Wettbewerbes von Mitteln mit ähnlicher chemischer Struktur um einen gemeinsamen Angriffspunkt — oder anderweitigen biologischen Antagonismen und Synergismen ist es angezeigt, mit allen jenen Methoden weitere Experimente anzustellen, welche sich zu diesem Zwecke eignen.

Seit mehreren Jahren befassen wir uns mit der Untersuchung ähnlicher Fragen am isolierten Irismuskelpräparat. Es ist wahr, daß sich die in vitro-Experimente nicht ohne weiteres auf den natürlichen Situs übertragen lassen, weil 1. die Menge des sich im Gewebe fortwährend neubildenden Acetylcholins nicht bekannt ist, 2. die Verhältnisse der Diffusion und pharmakodynamischen Osmose anders geartet sind, 3. die Konzentration der zur Absorption gelangenden Cholinesteraseinhibitoren unbekannt ist, 4. der natürliche auf- und abbauende Enzymmechanismus der Cholin-Acetylase und der Esterase ausgeschaltet ist usw. Demzufolge sind die Möglichkeiten zur Untersuchung der Frage, in welcher Zusammensetzung eine Kombination der einzelnen Miotica entspricht, sehr beschränkt. Trotzdem glauben wir, nachdem es uns am isolierten Irismuskelpräparat bisher gelungen ist, in bezug auf den Wirkungsmechanismus einiger Mittel ein klares Bild zu schaffen, daß wir auch die Untersuchung gemeinsam angewendeter Miotica unternehmen dürfen.

Unsere Untersuchungen gelten in der Hauptsache der Wechselwirkung des Pilocarpins, Eserins, Mintacols und Acetylcholins. Wir wählten das Eserin, weil es ein mit Vorzug gebrauchter, reversibler, esteraselähmender Stoff ist; das Mintacol ist ein gerne angewendetes energisches Mioticum und steht in wäßriger Lösung zur Verfügung. Da sich bekanntlich in Gegenwart von Acetylcholin der Wirkungsgrad der einzelnen Miotica ändern kann und dieses Neurohormon für die Aktivierung der Parasympathicusendigungen verantwortlich ist, mußte festgestellt werden, ob die in Mischtropfen gebrauchten verschiedenen Miotica unter den gegebenen Bedingungen die Acetylcholinwirkung beeinflussen. Bekanntermeise wird der Schließmuskel durch Eserin gegen Acetylcholin sensibilisiert. Es mußte sonach festgestellt werden, ob die sensibilisierende Wirkung des Eserins durch Mintacol beeinflußt wird. Ein weiteres Ziel der Experimente war die Feststellung dessen, ob sich die Wirkung des Eserins und die des Mintacols summieren. Es wurde ferner zum Gegenstand unserer Untersuchung gemacht, ob sich an dem gegen Acetylcholin sensibilisierten Muskelpräparat die cholinergische Wirkung des Pilocarpins bei gemeinsamer Verabreichung ändert.

Experimenteller Teil

Unsere vorherige Methode[1] machten wir dadurch empfindlich, daß wir die Muskelkraft nicht mit der Biegung eines feinen Drahtarmes, sondern durch Dehnung einer äußerst empfindlichen Feder maßen. Die Dehnung der Feder wurde an einem Mikroskopokular mit 0,1 mm-Einteilung abgelesen. Die Muskeltätigkeit konnte unter solchen Bedingungen mit einer Genauigkeit von 0,05 mm kontrolliert werden. Die Muskelkontraktionen können auch in Millimeter ausgedrückt werden: Eine Federdehnung von 0,25 mm entspricht einer Muskelkraft von 10 mg. Federdehnung und Muskelkraft waren bis 250 mg proportional. Auf die Wichtigkeit des p_H-Wertes, der Temperatur, der gleichen Zusammensetzung der Ringerschen Badeflüssigkeit und der stets gleichmäßigen Sauerstoffversorgung sei besonders hingewiesen.

Die Experimente führten wir an 39 Kaninchenirisschließmuskeln aus. Zuerst bestimmten wir die Acetylcholinempfindlichkeit des Muskels. Diese wurde im allgemeinen für 10^{-5}—$10^{-4,7}$ befunden. Diese Konzentrationen hatten im allgemeinen Kontraktionen von 0,5 mm zur Folge. Aus unseren vorangegangenen Experimenten war bereits bekannt, daß das Eserin in einer Konzentration von 10^{-6}—$10^{-5,7}$ das Irismuskelpräparat durch Lähmung der Cholinesterase im Irisgewebe dem Acetylcholin gegenüber sensibilisiert. Eine ähnliche Wirkung des Mintacols erfolgt zwischen den Konzentrationen 10^{-5} –$10^{-4,7}$. Das Acetylcholin und die Esteraseinhibitoren wurden stets in einer Lösung von 0,2 ml-Volumen der Badeflüssigkeit zugegeben. Nach Bestimmung der Acetylcholinempfindlichkeit wurde, nach mehrmaligem Auswaschen des Präparates, Eserin in einer Konzentration von $10^{-4,7}$ zugegeben. Das Eserin allein verursachte eine — im Vergleich zur steilen, in 0,5 min ablaufenden Kontraktion des Acetylcholins — zwar langsamere, aber ausgesprochene Muskelkontraktion. Diese Kontraktion wiederholte sich auch nach mehrmaliger Zugabe von Eserin. Diese Wirkung läßt sich damit erklären, daß

[1] B. Boros u. I. Takáts: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **152**, 326 (1952).

das Eserin außer der esteraselähmenden Wirkung auch eine unmittelbare Wirkung hat. Wenn, nach Herstellung des ursprünglichen Muskeltonus, die vor Eserin gegebene Acetylcholinmenge zugegeben wurde, erfolgte eine viel größere Zusammenziehung; das etwa zehnmal dünnere Acetylcholin verursachte nach Eserin eine ebenso große Kontraktion wie vor dem Eserin. Die Acetylcholingaben wurden mehrmals wiederholt und die Kontraktionen steigerten sich immer.

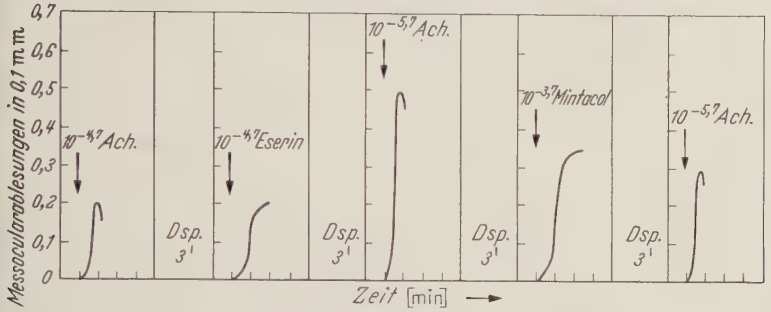


Abb. 1. Eserin $10^{-5,7}$ sensibilisiert den Irissphincter gegen Acetylcholin. Mintacol $10^{-3,7}$ vermindert diese Sensibilisierung

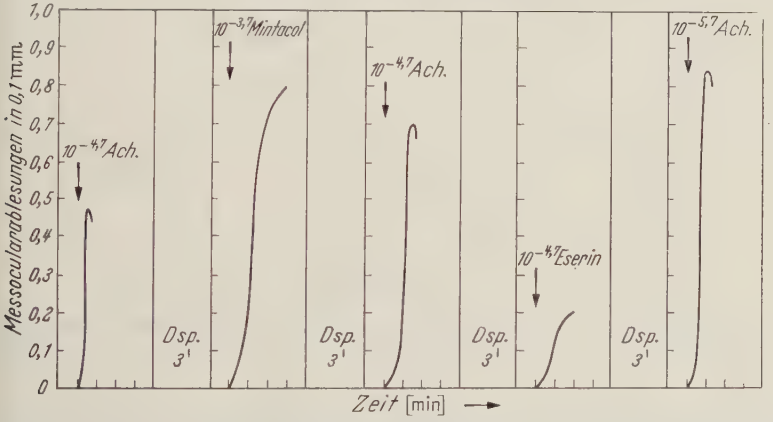


Abb. 2. Das nach Mintacol $10^{-3,7}$ gegebene Acetylcholin bewirkt eine größere Kontraktion als vor der Zugabe von Mintacol. Eserin $10^{-4,7}$ steigert des weitern die Empfindlichkeit des Muskels gegen Acetylcholin

Danach wurde Mintacol in einer Konzentration von $10^{-3,7}$ zugegeben, wonach sich — ebenso wie bei Eserin — eine langsame, aber ausgesprochene Zusammenziehung zeigte. Nach der Durchspülung wirkte es überraschend, daß das Acetylcholin eine kleinere Kontraktion auslöste als vor der Zugabe von Mintacol. Hieraus kann gefolgert werden, daß die sensibilisierende Wirkung gegen Acetylcholin durch Mintacol herabgesetzt wird. Wurde aber zuerst Mintacol gegeben, so kam die Eserinwirkung unverändert zustande, die gegen Acetylcholin sensibilisierende Wirkung des Eserins blieb aber unverändert.

Die lähmende Wirkung der beiden Esterasen summiert sich also nur dann, wenn sich das Mintacol vorher zum Muskel gebunden hat.

Diese Erscheinung wird auch durch ein Experiment an der Regenbogenhaut des Menschen insoferne bekräftigt, als wir auch am Irissphincterpräparat eines wegen Glioma retinae enucleierten Auges gefunden haben, daß die durch Eserin sensibilisierte Acetylcholinkontraktion durch Mintacol vermindert wird.

Im zweiten Teil unserer Experimente wurde dem Irismuskelpräparat nach Sensibilisierung durch Eserin Acetylcholin in einer Konzentration von 10^{-6} bis $10^{-5,7}$ zugegeben, worauf sich eine ausgesprochene Kontraktion zeigte. Hiernach

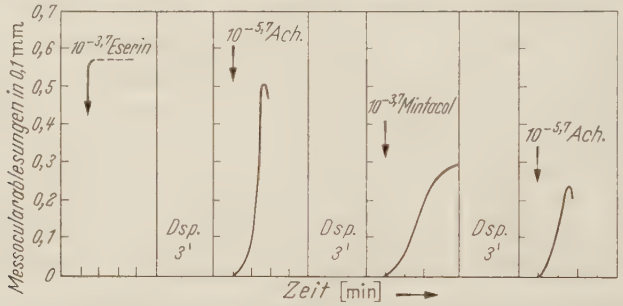


Abb. 3. Isolierter Musculus sphincter iridis eines Menschen. Das Mintacol vermindert die durch Eserin gesteigerte Acetylcholinkontraktion

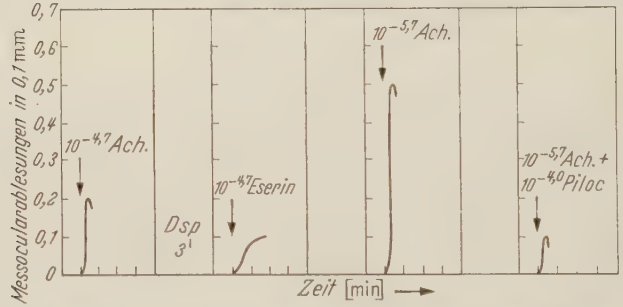


Abb. 4. Die zehnmal höhere Acetylcholinkonzentration bewirkt eine größere Kontraktion nach als vor dem Eserin. Dieselbe Acetylcholinkonzentration hat eine kleinere Muskelkontraktion zur Folge, wenn sie in Kombination mit Pilocarpin dem Muskel zugeführt wird

wurden dem Muskelpräparat Acetylcholin in einer Konzentration von $10^{-5,7}$ und Pilocarpin in einer solchen von 10^{-4} zugegeben und unter der gemeinsamen Einwirkung der beiden Miotica eine kleinere Kontraktion beobachtet als die, welche allein durch das Acetylcholin verursacht wird.

Diskussion

Hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung der einzelnen Miotica in Mischtropfen darf folgendes festgestellt werden:

1. Der gleichzeitige Gebrauch von Miotica mit *indirekter* (esteraselähmender) Wirkung ist nicht in jedem Fall vorteilhaft, weil sich die Einzelwirkungen möglicherweise nicht summieren. Ein schwächeres Mioticum vermag die stärkere Wirkung zu vermindern. Dies wird durch

die folgenden experimentellen Befunde bewiesen: Wird dem Irismuskelpräparat zuerst Eserin und erst dann Mintacol zugegeben, so verringert sich die gegen Acetylcholin sensibilisierende Wirkung des Eserins. Hat sich aber vorher Mintacol an den Schließmuskel gebunden, so bleibt die sensibilisierende Wirkung des Eserins unverändert. In einem Fall schwächen sich die zwei Anticholinesterasen, im anderen unterstützen sie sich gegenseitig.

2. Bei Verwendung der zwei Anticholinesterasen muß das Mintacol vorher eingeträufelt werden, da bei gleichzeitigem Gebrauch eine ausgesprochene Wirkung nicht erwartet werden kann; in diesem Fall ist Eserin allein wirksamer.

3. Pilocarpin und Acetylcholin zusammen ergeben eine schwächere pupillenverengende Wirkung als Acetylcholin allein. Der kombinierte Gebrauch eines solchen Mioticums mit Pilocarpin, welches durch Cholinesterasehemmung eine Anhäufung von Acetylcholin verursacht, scheint demnach nicht vorteilhaft zu sein.

Die Beobachtungen beruhen aller Wahrscheinlichkeit nach auf einem kompetitiven Antagonismus. Es ist auch möglich, daß die Wirkungsunterschiede durch die in den Nervenendorganen angenommenen α- und β-Receptoren bedingt sind. In diesem Fall hat die Reizung des einen oder des anderen Receptors die Erregung bzw. Hemmung des Schließmuskels zur Folge. Vielleicht wird es durch die chemische Struktur bestimmt, zu welchem Receptor sich das eine oder das andere Mittel bindet. Das Wesen der pharmakologischen Antagonismen ist noch nicht erforscht.

Auf Grund der obigen Experimente kann nicht behauptet werden, daß der Gebrauch der Mischtropfen im allgemeinen — wie dies von einzelnen Autoren (Swan, Gehrsitz) behauptet wird — nicht richtig ist. Soviel kann immerhin gesagt werden, daß bei gewissen Mitteln, die Anwendung von Tropfen einer Sorte allein, vorteilhafter ist als ihre Kombination. Diese Feststellungen beziehen sich auf eine Gruppe der Miotica und *ausschließlich auf die Pharmakologie der Pupillenverengerung*. Wir sind aber der Meinung, daß diese Einzelresultate bei der antiglaukomatösen Therapie nützlich verwertet werden können.

Zusammenfassung

Hinsichtlich der Wechselwirkung der reversiblen (Eserin) und irreversiblen (Mintacol) Anticholinesterase wurden an 39 Kaninchen und einem menschlichen Irismuskelpräparat Untersuchungen angestellt. Aus den Experimenten ging hervor, daß das Eserin imstande ist, die Empfindlichkeit des Irismuskels gegen Acetylcholin sogar dann zu steigern, wenn es nach dem Mintacol gegeben wird. Die gegen das Acetylcholin sensibilisierende Wirkung des Mintacols kommt nicht zur Geltung, wenn

vorher Eserin gegeben worden ist, in diesem Falle wird die Acetylcholinkontraktion sogar vermindert. In ähnlicher Weise vermag auch das Pilocarpin die durch Eserin verursachte Empfindlichkeit des Irissphinctermuskels gegen Acetylcholin herabzusetzen. Auf Grund der Änderungen, die sich im Wirkungsgrad der im Experiment gebrauchten Miotica als Folge ihres Einflusses aufeinander zeigten, werden an die Zusammensetzung der Mischtropfen seitens der Autoren Überlegungen geknüpft.

Literatur

Boros, B., u. I. Takáts: Die Frage der Doppelinnervation des Sphincter Iridis im Lichte des Cannonschen Denervationsgesetzes. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **152**, 319 (1952).

— Beobachtungen am Irismuskelpräparat hinsichtlich der Umkehrwirkung einiger Mediator- und anderer Stoffe. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **157**, 107 (1955).

— Untersuchungen über die Wirkung des Hydergins am isolierten Irismuskelpräparat. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 538 (1959).

Dardenne, U., W. Leydhecker u. E. Helferich: Die Cholinesterase in der Iris von Mensch und Rind. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 434 (1957).

Leopold, I. H.: Pharmacology and toxicology. Arch. Ophthal. (Chicago) **48**, 163 (1952).

— Autonomic drugs. 4. Congr. panamer. Oftalm. **1**, 197 (1952).

Leydhecker, W., U. Dardenne u. E. Helferich: Über die Kombination von Miotica. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 439 (1957).

Swan, K. C., and L. Gehrsitz: Competitive action of miotics on the iris sphincter. Ophthal. (Chicago) **46**, 477 (1951).

Dr. B. Boros, Augenklinik der Medizinischen Universität, Pécs (Ungarn)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 389—396 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. Sachsenweger)
und aus dem Volksheilbad Bad Elster (Direktor: Dr. Lachmann)

Die Beziehungen zwischen Tränensekretion und chronischem Rheumatismus

Von

G. Blatz

Mit 5 Textabbildungen

Problemstellung

Die Iritis, die Skleritis, die Randgeschwüre der Hornhaut und verschiedene andere chronische oder rezidivierende Entzündungen am Augapfel werden sehr oft als „rheumatisch" bezeichnet. Bei Reihenuntersuchungen chronischer Rheumatiker in Bad Elster ließ sich aber kein gehäuftes Vorkommen derartiger Augenkrankheiten nachweisen (Blatz), so daß die Frage nach typischen Augenveränderungen beim chronischen Rheumatismus, mit Ausnahme der Spondylitis ankylopoetica, negativ beantwortet werden mußte.

Als letztmögliches Erfolgsorgan des ätiologisch immer noch unvollständig geklärten chronischen Rheumatismus blieb am Auge nur noch die Tränendrüse, deren Schädigung beim Sjögren-Syndrom wohlbekannt ist.

Die Anzahl der wissenschaftlichen Arbeiten und der kasuistischen Mitteilungen auf dem Gebiet der Keratoconjunctivitis sicca, der Keratitis filiformis bzw. des Sjögren-Syndroms ist sowohl auf der Seite der Ophthalmologen als auch auf der Seite der Rheumatologen außerordentlich groß. Es handelt sich dabei meist um einzelne oder mehrere charakteristische Krankheitsfälle. Gaulhofer berichtet als einziger über eine Reihenuntersuchung in einer Rheumazentrale, wobei er unter 456 Kranken 40 Sicca-Syndrome fand. Eine verstärkte Tränensekretion (T.S.) bei chronischen Veränderungen im Bereich der Halswirbelsäule haben Creyx und Levy an einigen Fällen gesehen.

Die Rheumatologen haben über eine Veränderung der T.S. nur indirekte Mitteilungen gemacht. Pohl erinnert an die Steigerung der T.S. beim Parkinsonismus, den er zum primär chronischen Rheumatismus in Parallele setzt. Belart und Hiller beschreiben beim chronischen Rheumatiker Hyperhidrosis und Glanzauge. Vogler und Zuckerstein sprechen von einer rheumatischen Strumitis, die zur Hyperthyreose führen soll.

In den ophthalmologischen Handbüchern und in den speziellen Abhandlungen von Thiel über die Herdinfektion und von Mylius über den

Rheumatismus wird die T.S. im Zusammenhang mit dem chronischen Rheumatismus nicht erwähnt. Wir hielten es deshalb für notwendig, durch Reihenbestimmung der T.S. bei chronisch Rheumakranken dieser Frage nachzugehen, um damit eventuell einen weiteren Einblick in das Krankheitsgeschehen des chronischen Rheumatismus zu bekommen.

Wir stellten uns folgende Fragen:

1. Ist die durchschnittliche T.S. beim Rheumatiker quantitativ verändert?
2. Hängt die durchschnittliche T.S. vom Alter ab?
3. Wie sehen die Häufigkeitsverteilungen der niedrigen und der hohen T.S. beim Rheumatiker und beim Nichtrheumatiker aus?
4. Verändern sich diese Verteilungen mit dem Alter?
5. Hat die Krankheitsdauer einen Einfluß auf die T.S.?
6. Bestehen für die einzelnen Rheumaformen charakteristische Abweichungen der T.S.?
7. Gehört das Sicca-Syndrom mit in den Formenkreis des typisch chronischen Rheumatismus?

Methodik

Zur Messung der quantitativen T.S. stehen zwei Methoden zur Verfügung, das sind einmal der Schirmer-Test und zum anderen der Fluorescein-Verdünnungstest nach Nover und Jaeger. Wegen der schnelleren und einfacheren Auswertung entschieden wir uns für das Schirmersche Verfahren. Längsgeteilte, rosa Lackmuspapierstreifchen gleicher Produktion[1] wurden in beide äußere Lidwinkel hinter das Unterlid eingelegt. Die Tageszeit der Untersuchungen lag zwischen 8 und 10 Uhr. Die nach 5 min durchfeuchtete Strecke wurde sofort in Millimeter abgemessen.

Ergebnisse

In der Rheumaklinik Bad Elster wurden 314 Kranke untersucht, zum Vergleich dienten 327 Patienten ohne Rheumatismus der chirurgischen Kliniken in Leipzig.

Die durchschnittliche T.S. lag bei den Rheumatikern bei 20 mm, während sie bei der Vergleichsgruppe nur 12 mm betrug. Eine Trennung nach Altersstufen änderte das Verhältnis nicht, sie zeigte aber, daß die T.S. in beiden Gruppen mit dem Alter sinkt (Abb. 1).

Die häufigsten Meßwerte lagen bei den Rheumatikern und bei den Vergleichspersonen unter 11 mm. Das war bei der Vergleichsgruppe deutlicher als bei der Rheumatikergruppe ausgeprägt (Abb. 2).

Mit zunehmendem Alter wurden in der Vergleichsgruppe niedrige T.S.-Werte immer häufiger, die Altersabhängigkeit kam bei der Rheumagruppe nicht so stark zum Ausdruck (Abb. 3). Eine altersentsprechende Teilung des Materials in starke und schwache T.S. nach dem Vorbild

[1] Firma Feinchemie, Sebnitz.

von Nover und Jaeger zeigte, daß sich im Alter von 31—40 Jahren die starke und schwache T.S. der Vergleichsgruppe die Waage hielten, während bei den Rheumakranken keine Gleichheit zustande kam

Tabelle 1

Durchschnittliche Länge der Befeuchtungsstrecke in mm beim Schirmer-Test	Dauer des Rheumatismus in Jahren	Zahl der Messungen
18	1— 3	74
24	4— 6	60
18	7— 9	72
18	10—12	54
19	13—15	44
13	16—20	38
16	21—25	12
23	16 und mehr	24

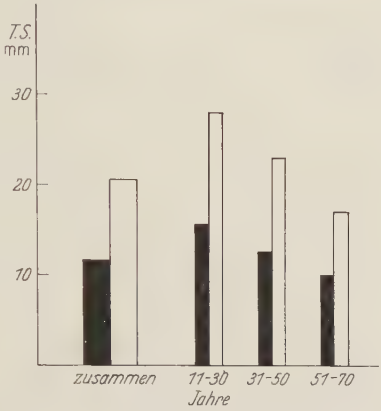


Abb. 1. Durchschnittliche Tränensekretion (T.S.) in Millimeter Befeuchtungsstrecke beim Schirmer-Test bei 327 Kranken der Chirurgischen Kliniken Leipzig (■) und 314 chronisch Rheumakranken in Bad Elster (□). Dicke Säulen = Durchschnitt der gesamten Kollektive; dünne Säulen = Durchschnitte beider Kollektive nach Altersgruppen getrennt

Tabelle 2

Durchschnittliche Länge der Befeuchtungsstrecke in mm beim Schirmer-Test	Rheumaform	Zahl der Messungen
24	Spondylitis ankylopoetica	26
23	Sekundär chronischer Rheumatismus	70
19	Primär chronischer Rheumatismus	378
17	Arthrosen	154
12	Vergleichsgruppe	654

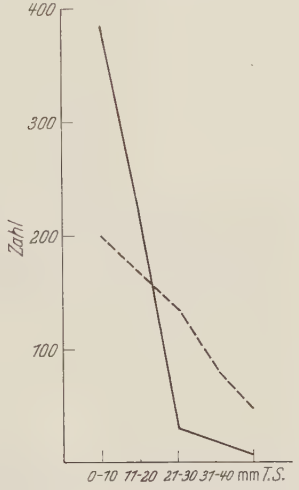


Abb. 2. T.S. Verteilungskurven. ——— Vergleichspersonen, – – – Rheumatiker. Abszisse = T.S. jeweils in 10 mm Befeuchtungsstrecke beim Schirmer-Test, Ordinate = Zahl der Messungen

(Abb. 4). Die Kurven der letzteren wiesen im Alter von 41—50 Jahren einen Knick auf. Der unterschiedliche Kurvenverlauf wurde für die Punkte 1—5, bezogen auf die Punkte 1′—5′ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05—1%, für den Punkt 6, bezogen auf den Punkt 6′, mit einer solchen von 5% statistisch gesichert.

Wir haben die durchschnittliche T.S. für bestimmte Krankheitsdauern berechnet und in Tabelle 1 zusammengestellt.

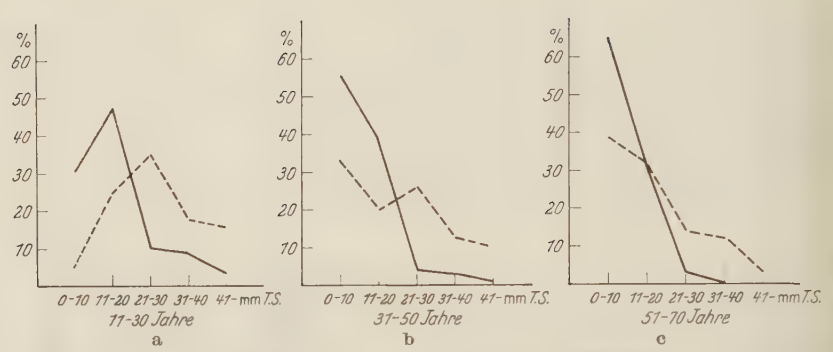


Abb. 3a—c. T.S.-Verteilungskurven in 3 Altersgruppen getrennt. ——— Vergleichspersonen, – – – – Rheumatiker. a 11—30 Jahre (206 Messungen); b 31—50 Jahre (364 Messungen); c 51—70 Jahre (596 Messungen). Abszisse = T.S. jeweils in 10 mm Befeuchtungsstrecke beim Schirmer-Test, Ordinate = Prozent der Häufigkeit im jeweiligen Kollektiv

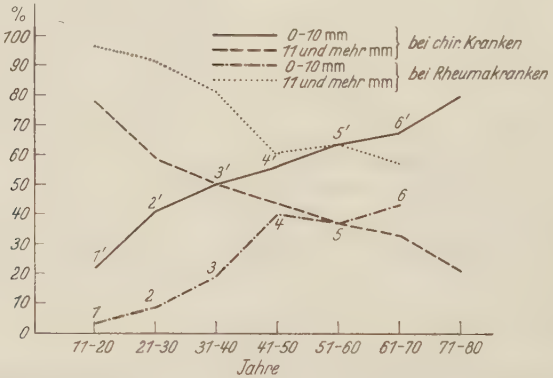


Abb. 4. Häufigkeitsveränderungen hoher und niedriger T.S. bei chirurgisch Kranken (Vergleichspersonen) und Rheumakranken mit zunehmendem Alter. Abszisse = Altersgruppen in Jahren. Ordinate = Häufigkeit in Prozent. (Ziffern 1—6 siehe Text)

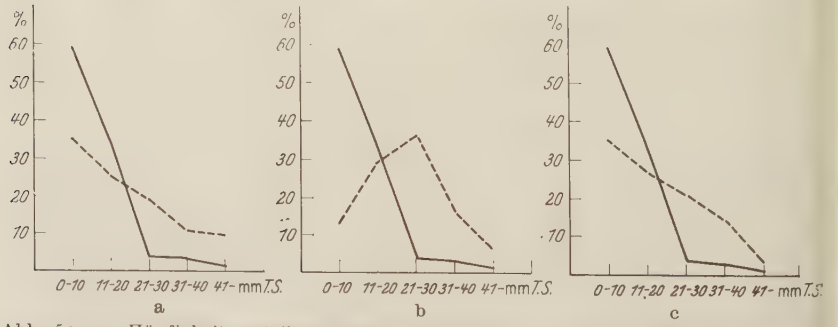


Abb. 5a—c. Häufigkeitsverteilung der Rheumatiker (– – – –) und der Vergleichspersonen (———) nach je 10 mm Befeuchtungsstrecke beim Schirmer-Test (Abszisse) und Prozent der Häufigkeit (Ordinate). a für primär chronischen Rheumatismus (378 Messungen); b für sekundär chronischen Rheumatismus (70 Messungen); c für degenerative Gelenkerkrankungen (154 Messungen)

Eine offensichtliche lineare Beziehung zwischen T.S. und Rheumadauer läßt sich aus der Tabelle weder erkennen noch statistisch sichern.

Für die einzelnen Formen des chronischen Rheumatismus wurde die durchschnittliche T.S. ebenfalls ermittelt. Tabelle 2 zeigt eine entsprechende Zusammenstellung.

Sie besagt, daß die T.S. von der Spondylitis ankylopoetica und dem sekundär-chronischen Rheumatismus über den primär-chronischen Rheumatismus zu den Arthrosen abfällt, aber in allen Fällen über der Vergleichsgruppe liegt.

Wegen der offensichtlich verschiedenen durchschnittlichen T.S. wurden zusätzlich Verteilungsdiagramme angelegt (Abb. 5). Die Spondylitis ankylopoetica haben wir wegen zu kleiner Zahlen dabei nicht berücksichtigt. Alle Diagramme wichen von der Verteilung der Vergleichsgruppe ab, zusätzlich bestand ein deutlicher Unterschied zwischen den Verteilungen bei dem primär-chronischen und bei dem sekundär-chronischen Rheumatismus.

Tabelle 3

	Zahl aller Messungen	Messungen unter 5 mm Befeuchtungsstrecke beim Schirmer-Test	
		absolut	in %
Vergleichsgruppe			
Männer	302	9	3,0
Frauen	352	9	2,7
Zusammen	654	18	2,8
Rheumatikergruppe			
Männer	194	7	3,6
Frauen	434	41	9,4
Zusammen	628	48	7,6

Zuletzt interessierten wir uns für die unteren Grenzwerte der T.S.; wir haben dazu das Ergebnis aller Messungen unter 5 mm herangezogen. Das Vorkommen derartiger Werte wurde für Rheumatiker und Vergleichspersonen nach Männern und Frauen getrennt in Tabelle 3 erfaßt.

Die Zusammenstellung zeigt, daß bei rheumakranken Frauen eine herabgesetzte T.S. viel häufiger vorhanden ist als bei den Frauen der Vergleichsgruppe. Der Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% statistisch gesichert.

Diskussion

Gegen den Schirmer-Test sind viele Einwände erhoben worden, einmal weil der durch den Papierstreifen hervorgerufene Sekretionsreiz differiert, zum anderen weil die Saugfähigkeit des Papieres Unterschiede hat, worauf von Eisner besonders hingewiesen wurde. Trotz dieser möglichen Ungenauigkeit und vor allem mangels einer besseren Methode, die sich für Reihenuntersuchungen eignet, sind wir davon überzeugt, daß mit dem Schirmer-Test bei großen Reihen eine relativ sichere Orientierung möglich ist.

Beim chronischen Rheumatismus ist die durchschnittliche T.S. erhöht, wie es auch den Mitteilungen von Pohl, Hiller und Belart zu entnehmen ist. Für diese Erhöhung werden verschiedene Ursachen angenommen und z.T. auch nachgewiesen. Pohl sieht die Ursache in Veränderungen des Striopallidums. Hiller weist eine Fehlsteuerung des Kohlenhydrat- und Wasserhaushaltes nach, deren Größe aber in keiner Beziehung zur Schwere des Rheumatismus steht. Zuckerstein und Vogler sprechen von einer rheumatischen „Strumitis", die durch rheumatische Affektionen in der Gegend des Halses (Vogler), durch Bakterientoxine allgemein (Zuckerstein) oder auch durch Zerfallsvorgänge, „wie sie sich bei der chronischen nicht fieberhaften Arthropathie abspielen" (Bürger), ausgelöst wird. Eine gesteigerte Thyroxinproduktion setzt die Wasserbindungsfähigkeit des Gewebes herab, dadurch kann sekundär die T.S. ansteigen. Eine Stimulierung durch Bakterientoxine führt in der Schilddrüse anfänglich zu Proliferation und Hyperplasie, später aber zu degenerativen Veränderungen; dadurch wird klar, weshalb zwischen Schwere des Rheumatismus und Störung des Wasserhaushaltes keine lineare Beziehung bestehen kann.

Creyx und Levy machen eine Sympathicusreizung im Bereich der rheumatisch erkrankten Halswirbelsäule für eine überschießende T.S. verantwortlich. Paliaga konnte einen Fall mit schwerer Arthrose der letzten Halswirbel beobachten, der unter anfallsweisen Tränen litt, das nach entsprechender Behandlung der Wirbelsäule verschwand. Eine letzte Erklärung für eine gesteigerte T.S. ist die Reizung des Ganglion pterygopalatinum durch einen Focus im Nasenrachenraum (Müller).

Die Altersabhängigkeit der T.S. ist bekannt, sie wurde von Nover und Jaeger mit dem Fluorescein-Verdünnungstest nachgewiesen. Bei unserem etwas größeren Vergleichsmaterial konnten wir mit dem Schirmer-Test bei ähnlicher Auswertung fast die gleichen Verteilungskurven erhalten. Das spricht für eine relativ große Genauigkeit unserer Ergebnisse. Daß die Häufigkeit hoher T.S.-Werte sowohl bei der Vergleichsgruppe als auch bei der Rheumatikergruppe mit steigendem Lebensalter abnimmt, wurde bereits erwähnt, daß aber diese Abnahme bei der Rheumatikergruppe nach der Altersstufe von 41—50 Jahren fast zum Stillstand kommt, ist auffällig (Abb. 4). Diese Besonderheit kann mit der endokrinen Involution des Alters zusammenhängen, denn es ist bekannt, daß endokrine Veränderungen Beziehungen zum rheumatischen Krankheitsgeschehen haben.

Die durchschnittliche T.S. der einzelnen Rheumaformen ist verschieden, ihre T.S.-Verteilungsdiagramme sind ungleich, wobei besonders der Unterschied zwischen primär chronischem und sekundär chronischem Rheumatismus auffällt. Dafür gibt es eine plausible Erklärung: Die

Diagnosen wurden nach serologischen Gesichtspunkten gestellt (Tichy), wobei zwangsläufig auch eine Trennung nach verschiedenen Zerfallsprodukten im Serum erfolgte. Dadurch ist eine entsprechende Einwirkung auf die T.S. gegeben.

Gaulhofer stellte bei seinen Reihenuntersuchungen in 9% der Fälle ein Sicca-Syndrom fest, bei unseren an Rheumatismus erkrankten Frauen war die T.S. ebenfalls in 9% der Fälle sehr gering, aber nur bei einer Frau konnten wir eine Keratitis filiformis sehen. Es kann sich bei diesen Fällen extrem niedriger T.S. nur um Ausnahmen handeln, weil nach den durchschnittlichen Ergebnissen unserer Arbeit die T.S. bei Rheumatismus gesteigert ist. Das Sjögren-Syndrom läßt sich also nicht mit in den Formenkreis des primär- und sekundär-chronischen Rheumatismus einbeziehen. Gleichzeitig möchten wir darauf hinweisen, daß durch eine extrem herabgesetzte T.S. allein noch keine Keratitis filiformis entsteht.

Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen den bisherigen Kenntnissen über das Wesen des Rheumatismus als eines reaktionspathologischen Geschehens, das keine streng einheitliche Form besitzt, das teilweise vom vegetativen Nervensystem, teilweise vom Hypophysennebennierensystem abhängt und von exogenen Faktoren ausgelöst wird. Die statistische Bearbeitung wird durch die Polymorphie des rheumatischen Krankheitsbildes sehr erschwert, so daß alle Ergebnisse mit den gleichen Vorbehalten betrachtet werden müssen, die auch gegenüber der Rheumadiagnose geltend gemacht werden.

Zusammenfassung

Bei vergleichenden Untersuchungen der quantitativen Tränensekretion (T.S.) an 314 Rheumatikern und 327 Vergleichspersonen mit Hilfe des Schirmer-Testes war festzustellen, daß die durchschnittliche T.S. beim Rheumakranken in jeder Altersstufe gesteigert ist. Mit zunehmendem Alter werden die hohen Sekretionswerte sowohl bei den Vergleichspersonen als auch bei den Rheumakranken seltener, wobei der Abfall innerhalb der Rheumatikergruppe im 41. Lebensjahr zum Stillstand kommt, was endokrine Ursachen vermuten läßt. Von der Dauer des Rheumatismus ist die T.S. nicht abhängig. Die einzelnen Rheumaformen unterscheiden sich in den Durchschnittswerten ihrer T.S. und auch in den entsprechenden Häufigkeitsverteilungen, wahrscheinlich bedingt durch eine verschiedene Pathogenese. Extrem niedrige T.S. stellt beim chronischen Rheumatismus eine Ausnahme dar, so daß die Keratitis filiformis, die nur in einem Fall beobachtet wurde, nicht mit zum Formenkreis des typischen chronischen Rheumatismus gerechnet werden kann.

Literatur

Belart, W.: Die Konstitution als Gestaltungsfaktor rheumatischer Erkrankungen. Z. Rheumaforsch. 8, 278 (1949).

Blatz, G.: Ergebnisse der augenärztlichen Rheumaforschung in Bad Elster. Bericht über die 3. Tagg der Augenärzte der DDR in Dresden vom 16.—18. 4. 59. Z. ärztl. Fortbild. 122 (1960).

Bürger, M.: Altern und Rheuma. Z. Rheumaforsch. **11**, 314 (1952).

Creyx, M., J. Levy et J. Vincendeau: Sympathoses cranio-cervicales. Bull. Soc. méd. Hop. Paris **67**, 8—15 (1951).

Eisner, G.: Zur Brauchbarkeit des Schirmer-Testes. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **162**, 286 (1960).

Gaulhofer, W.: The effect of cortisone on Sjögren's syndrome. Acta med. scand. **149**, 441 (1954).

Hiller, E.: Das klinische Bild des diencephalen Geschehens beim chronischen Gelenkrheumatismus. Med. Mschr. **3**, 100 (1949).

— Störungen des Wasser- und Zuckerstoffwechsels als Ausdruck einer diencephalen Störung bei chronischer Polyarthritis. Z. klin. Med. **146**, 569 (1950).

Müller, F.: Handbuch der Augenarzt, Bd. II: Die Tränenorgane, S. 687. Leipzig: Georg Thieme 1959.

Mylius, K.: Rheumatismus und Auge (Schriftenreihe „Der Rheumatismus"), Bd. 22. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1942.

Nover, A., u. W. Jaeger: Kolorimetrische Methode zur Messung der Tränensekretion. Klin. Mbl. Augenheilk. **121**, 419 (1952).

Paliaga, G.: Un caso di sindrome di Barre-Lieou con non comune sintomatologia oculare. Atti Soc. oftal. lomb., N.S. **10**, 138 (1955).

Pohl, W.: Zur Genese rheumatischer Gelenkdeformierungen. Münch. med. Wschr. **99**, 17, 596 (1957).

Schirmer, O.: Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **56**, 197 (1903).

Sjögren, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. Acta ophthal. (Kbh.) Suppl. **2** (1933).

Thiel, R.: Herdinfekt und Auge. Bücherei des Augenarztes, Bd. 20. Stuttgart: Ferdinand Enke 1951.

Tichy, H.: Streptokokkenstatus, Antistreptolysin- und Waaler-Rose-Reaktion als Grundlagen einer systematischen Ordnung rheumatischer Krankheiten. Z. Rheumaforsch. **17**, 51 (1958).

Vogler, P.: Der rheumatische Formenkreis und seine physikalische Therapie. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1956.

Zuckerstein, E.: Dysfunktion der innersekretorischen Drüsen bei Rheumatismus. Klin. Med. (Wien) **29**, 3, 63 (1951).

Dr. G. Blatz, Universitäts-Augenklinik, Leipzig C 1, Liebigstr. 14

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß in Maschinenschrift, *einseitig und mit breitem Rand* geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzureichen.

Die Arbeiten sollen kurz und sprachlich klar abgefaßt sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist *eine* kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.

Die *Abbildungen* sind auf das unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Knappe, klare Abbildungsunterschriften (Legenden) erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Sie sind getrennt von den Abbildungen fortlaufend dem Manuskript im Anschluß an das Literaturverzeichnis beizufügen. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Abbildung *und* Kurve. Bereits veröffentlichte Abbildungen können nicht wiederholt werden. Ausnahmen hiervon sind nur in besonders begründeten Fällen möglich. *Farbige* Bilder können in der Regel keine Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden können, genügt die Ablieferung sauberer, klarer Skizzen, die vom Verlag umgezeichnet werden. Bei Halbtonbildern (Photos, Mikrophotos, Röntgenbildern, Halbtonzeichnungen) sind saubere, scharfe und tonwertreiche Originalvorlagen (Hochglanzabzüge von Originalphotographien) notwendig. Besondere Wünsche des Autors hinsichtlich des linearen Verkleinerungs- und Vergrößerungsmaßstabes der Vorlagen sollen vermerkt werden.

Die *Beschriftung* der Abbildungen mit Buchstaben oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise hierfür sollen keinesfalls in der Abbildung selbst, sondern auf einem darüberliegenden transparenten Deckblatt angegeben werden. Dort sind auch Abstriche oder gewünschte Bildausschnitte zu bezeichnen. Hinweispfeile oder -linien sind ebenfalls auf dem Deckblatt anzubringen, wobei die Endpunkte durch Einstich mit einer feinen Nadel auf der darunterliegenden Originalvorlage fixiert werden sollen. Es empfiehlt sich ferner, auf dem Deckblatt wichtige Abbildungspartien zu kennzeichnen, damit die Kunstanstalt bei der Ätzung ihr besonderes Augenmerk darauf richten kann.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, sind mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band- Seiten- und Jahreszahl in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit zusammenzustellen. Sie sind nach Autorennamen (mit den Anfangsbuchstaben der Vornamen) *alphabetisch* anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um sie kürzer erscheinen zu lassen, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN/NABBURG OPF.
Abteilung Pharmazeutische Chemie

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Ve
Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germ